UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE - III

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1970 N° 209

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE D'ALBERS-SCHONBERG

(à propos d'une observation)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

par

Nouhad FAZAH
Externe des Hôpitaux

Membres du Jury :

MM.	A. BARDIER	Président
	C. BOULARD	Assesseurs
	A. DALOUS	
	C. REGNIER	
	P. ROCHICCIOLI	Suppléant

CENTRE D'ÉDITION DE LA FÉDÉRATION DES ÉTUDIANTS DU CORPS DE SANTÉ
Chirurgie Dentaire (A. C. E. C. D. T.) — Médecine (A. C. E. M. T.) — Pharmacie (A. E. P. T.)
22, rue Croix-Baragnon - TOULOUSE - Siège Social : 20, rue Ozenne - Tél. 52.79.98 - C. C. P. Toulouse 956.31

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543906_0033

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE - III

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1970 N° 209

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE D'ALBERS-SCHONBERG

(à propos d'une observation)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

par

Nouhad FAZAH
Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	A. BARDIER	Président
	C. BOULARD	Assesseurs
	A. DALOUS	
	C. REGNIER	
	P. ROCHICCIOLI	Suppléant

CENTRE D'ÉDITION DE LA FÉDÉRATION DES ÉTUDIANTS DU CORPS DE SANTÉ
Chirurgie Dentaire (A. C. E. C. D. T.) — Médecine (A. C. E. M. T.) — Pharmacie (A. E. P. T.)
22, rue Croix-Baragnon - TOULOUSE - Siège Social : 20, rue Ozenne - Tél. 52.79.98 - C. C. P. Toulouse 956.31

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER
118, Route de Narbonne
31 - TOULOUSE

-:-:-:-

T A B L E A U D U P E R S O N N E L

UNITES MEDICALES

Président de l'Université : Monsieur LARENG

Ier Vice-Président : Monsieur MATHIS

Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : Monsieur MONNIER
TOULOUSE-PURPAN

Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : Monsieur ENJALBERT
TOULOUSE-RANGUEIL

Doyens honoraires : MM. LAZORTHES, GORSE, CALVET, BRUSTIER

Professeurs honoraires : MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DULUCQ

-:-:-:-

Clinique Médicale et Cardiologique	MM. DARDENNE
Clinique Médicale Sud	GADRAT
Clinique Chirurgicale	FICAT
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	POULHES
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	GRIMOUD
Clinique Chirurgicale infantile et orthopédie	PASQUIE
Clinique Chirurgicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique des maladies infectieuses	ARMENGAUD Max.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES G.
Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT

- Clinique ophtalmologique	MM.	N.....
- Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale		CALVET
- Clinique de pneumo-phtisiologie		DELAUDE
- Clinique rhumatologique		RUFFIE René
- Accouchement et obstétricie sociale		MONROZIES
- Anatomie		BASTIDE
- Anatomie pathologique		FABRE Jacques
- Anesthésie et Réanimation		LARENG Louis
- Bactériologie et Virologie	Mme	ENJALBERT
- Biophysique médicale A		AUVERGNAT
- Biophysique médicale B		BRU
- Chimie biologique		VALDIGUIE Paul
- Electro-Radiologie		MARQUES
- Embryologie générale		BROUSSY Jean
- Hématologie		RUFFIE Jacques
- Histologie		BIMES
- Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie		N.....
- Cardiologie clinique et expérimentale		N.....
- Hygiène et médecine sociale		MONNIER
- Immunologie		DUCOS
- Médecine légale et médecine du travail		PLANQUES
- Pathologie chirurgicale		DAMBRIN
- Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
- Pathologie médicale		RIBAUT
- Physiologie		LAPORTE Yves
- Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET
- Sémiologie et clinique médicale		LAPORTE Jacques
- Thérapeutique		DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

- Histologie et Embryologie	MM.	GUILHEM
- Anatomie pathologique		BOUISSOU
- Biochimie médicale		DOUSTE-BLAZY
- Histologie et Embryologie		PLANEL
- Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX
- Pathologie Médicale		BOULARD
- Physiologie		MONTASTRUC
- Physiologie		BESSOU
- Physique médicale		COMMANAY
- Pneumo-Phtisiologie		MIGUERES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

- Anatomie pathologique	MM.	FABRE Jean
- Bactériologie, parasitologie, virologie	Mme	LARENG M.B.
- Biochimie médicale		VALDIGUIE Pierre
- Chirurgie générale		GEDEON
- Chirurgie générale		SARRAZIN
- Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire		ESCHAPASSE
- Electro-radiologie		PONS
- Electro-radiologie		ROULLEAU
- Médecine générale et thérapeutique		BOLLINELLI
- Ophtalmologie		DEODATI
- Pédiatrie		DALOUS
- Neuro-chirurgie		ESPAGNO Jacques
- Médecine générale et thérapeutique		SUC
- Pédiatrie		REGNIER
- Médecine générale		RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

- Carcinologie	MM.	ESTRADE
- Médecine générale et thérapeutique		BES
- Pathologie expérimentale		GLEIZES
- Médecine générale		ARLET Jacques
- Dermatologie, Vénéréologie		DUPRE
- Thérapeutique		DENARD
- Physiologie		GERAL J. Pierre
- Cardiologie		BOUNHOURE
- Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie		SALVADOR
- Radiologie		COMBES Pierre
- Pneumo-Phtisiologie		ALBAREDE J.L.
- Pédiatrie génétique médicale		ROCHICCIOLI P.
- Chirurgie générale		ESCAT Jean
- Chirurgie générale		COSTAGLIOLA
- Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive		UTHEZA Guy
- Urologie		PONTONNIER F.
- Histologie, Embryologie, Cytogénétique		SOLEILHAVOUP
- Biophysique		GUIRAUD Robert
- Physiologie		PAGES Bernard
- Parasitologie		LARROUY
- Immunologie, Hématologie, Maladies du sang		BIERME Robert
- Anatomie et organogénèse		JUSKIEWENSKI S.
- Médecine interne		FEDOU Robert
- Médecine générale		RASCOL

AGREGES

- Médecine générale	MM.	CALAZEL
- Médecine générale		LE TALLEC
- Chirurgie générale		GAUBERT
- Médecine légale		GREZES-RUEFF
- Neurologie et Psychiatrie		GAYRAL
- Ophtalmologie		BEC

AGREGES LIBRES

- Chirurgie générale	MM.	SOUQUET
- Pathologie chirurgicale		DIEULAFE
- Obstétrique		ESPAGNO G.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

- Psychiatrie	M.	LABOUCARIE

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur PRINEAU J.P.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du 12 Mai 1891).

-:-:-:-:-:-:-:-

A MES PARENTS,

En témoignage de ma profonde affection
et de ma reconnaissance infinie.

A MES SOEURS, FRERES et BEAUX-FRERES,

Avec toute mon affection et mon admiration.

A MES NEVEU et NIECE

Avec toute ma tendresse.

A TOUS LES MIENS,

A MES AMIS.

A NOTRE MAÎTRE et PRÉSIDENT de THÈSE :

Monsieur le Professeur A. BARDIER
Professeur de la Clinique Médicale
de la première enfance

Officier des Palmes Académiques

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous vous prions de trouver ici notre respectueuse et profonde admiration.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur C. BOULARD

Professeur de Pathologie Médicale
Officier des Palmes Académiques

Vous nous avez, dès le début, témoigné une sympathique bienveillance.
Votre accueil, votre enseignement et votre enthousiasme pour la recherche nous ont beaucoup attiré.
Soyez assuré de notre respectueuse affection.

Monsieur le Professeur A. DALOUS

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture

Vous nous avez accueillie dans le Service avec bienveillance et sympathie et fait bénéficier de votre enseignement.
Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur C. REGNIER

Professeur de Clinique Médicale de la Première Enfance

Vous avez bien voulu nous suggérer le sujet de cette thèse et nous guider dans son élaboration.
Soyez assuré de notre reconnaissance

Monsieur le Professeur P.ROCHICCIOLI

Maître de Conférences-Agrégé de Médecine Infantile

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre juge.

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A NOS MAÎTRES ET AMIS DE LA CLINIQUE MEDICALE INFANTILE ET DE LA PREMIERE ENFANCE.

A NOS MAÎTRES ET AMIS DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE DAKAR .

A Monsieur le Professeur SANKALE

Professeur de Pathologie Médicale

Doyen de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Dakar

La clarté de votre enseignement, la profondeur de vos qualités humaines nous ont toujours attirée.

Soyez assuré de notre affectueux attachement.

NOUS TENONS A REMERCIER :

Madame R. DUROUX

Chef de Travaux Délégué à la Faculté

Assistante des Hôpitaux

Pour l'aide et les conseils dont elle nous a fait bénéficier au cours de ce travail.

P L A N de T H È S E

CHAPITRE I : INTRODUCTION - HISTORIQUE

CHAPITRE II : OBSERVATION PERSONNELLE

- Résumé,
- Commentaires.

CHAPITRE III : ETIOLOGIE

CHAPITRE IV : CLINIQUE

1 Signes cliniques
2 Signes radiologiques
3 Signes biologiques

CHAPITRE V : FORMES ASSOCIEES

1 avec rachitisme
2 avec hydrocéphalie
3 avec maladie de Hodgkin
4 à des malformations.

CHAPITRE VI : ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1 données embryo-histologiques
2 Données anatomo-pathologiques
3 étude physico-chimique

CHAPITRE VII : EVOLUTION ET PRONOSTIC

CHAPITRE VIII : DIAGNOSTIC

- rappel diagnostic positif
- diagnostic différentiel :

1) chez le nouveau-né
   a. avant la radio
   b. après la radio

2) chez l'adulte

CHAPITRE IX : PHYSIOPATHOGENIE

1 théories pathogéniques
2 physiopathologie
3 théorie de la résorption osseuse.

CHAPITRE X : TRAITEMENT

CHAPITRE XI : CONCLUSIONS GENERALES

CHAPITRE XII : BIBLIOGRAPHIE.

-=-=-=-=-

- CHAPITRE I -

INTRODUCTION - HISTORIQUE

La maladie d'Albers-Schönberg est la mieux connue des ostéopathies condensantes constitutionnelles. Elle réalise une ostéopathie génotypique héréditaire et familiale associant à des degrès divers une ostéopétrose considérable et un syndrome hématologique d'évolution progressive qui dicte le pronostic. Elle se manifeste à des âges différents compte tenu de la fréquence des examens radiologiques lors de l'enfance. Il semble que l'on doit la découvrir plus souvent à cet âge.

L'Historique de cette maladie permet de retrouver différentes étapes dans l'étude de la maladie.

I - ETAPE CLINIQUE

Après la description post mortem de Heuch en 1879, Albers-Schönberg fit une étude détaillée de la maladie en 1904. Il découvrit une condensation osseuse généralisée appéremment essentielle chez un homme de 26 ans présentant des fractures itératives. Devant cette opacité totale des os, l'effacement du canal médullaire, il donna à cette affection le nom de "Maladie des os de marbre". Par ailleurs, ce malade présentait une anémie, une hépatosplénomégalie et une sensibilité aux infections.

Cette même maladie fut appelée par d'autres auteurs :
- ostéosclérosis fragilis généralisata (Laurell)
- ostéopétrose (Karshner 1926).

Après cette étude détaillée faite par Albers Schönberg, d'autres cas ont été décrits environ 300 dont le plus grand nom-

bre in Utéro.

- Assman en 1907 rapporte la description du deuxième cas concernant un enfant mort-né avec hydramnios, Chmidt celui d'un nouveau-né.

- Schrenk en 1940, et Jenkinson chez une femme enceinte de 6 mois : la radiologie révèla un squelette foetal hyperconden sé qui naîtra macéré au 9ème mois.

- Chez un enfant dont le diagnostic a été posé à 8 mois (Cady 55), on retrouve une ostéopétrose sur le cliché de la mère enceinte.

Les formes à diagnostic précoce ont une évolution redoutable et tendent à démontrer que l'affection quelque soit l'âge du sujet au moment de la découverte a toujours débuté dès l'enfance ou même in utéro.

II - ETAPE GENETIQUE

- Sich en 19I4 souligne le caractère familial possible en présentant une observation groupant trois malades de la même famille.

- En 1923, Lamy et Reye : un cas.
- En 1922, Ghormley retrouva une consanguinité de même que :

Kudr Jawtzewa en 1930
Cortes Llado en 1931
Ellis en 1934
Mc Cune-Bradley en 1936
Jackson en 1938 publie un cas dont les grands parents sont frère et soeur.

Beaucoup d'autres cas ont été décrits : récemment, en 1965, Lafourcade publie deux cas avec caractère familial et J. Farriaux (23) en 1967 présente deux cas dans une même fratrie.

- Mac Peak, en 1936, fait une étude génétique à propos de huit cas dans une même famille avec pour toute symptomatologie des fractures pathologiques.

- Heine, en 1941, découvrait à l'autopsie d'une femme de 80 ans, morte d'insuffisance cardiaque, une ostéosclérose

généralisée. Elle était la mère du malade d'Alberg-Schönberg.

Des statistiques portant sur des cas isolés ont montré que cette affection était fréquemment grave du fait de l'anémie à marche rapide avec complications infectieuses ou par atteinte du système nerveux, en particulier des nerfs crâniens d'où les réflexions des différents auteurs : Mac Peqk 1936, Harnapp 1937, Nussey 1938, Cocchi qui établirent des relations étroites entre la gravité de la maladie et les caractères héréditaires, entre la gravité et l'âge du sujet.

- En 1944, Schinz propose la classification suivante :

. La forme à révélation précoce d'évolution particulièrement redoutable se transmettant sur le mode récessif avec un taux de consanguinité parentérale élevée.

. La forme à révélation tardive d'évolution souvent compatible avec une survie prolongée se transmettant sur le mode dominant.

Cette interprétation est justifiée pour le plus grand nombre de cas et non pour tous les cas, ce qui amène certains auteurs à rechercher les facteurs étiologiques jusque-là méconnus tels que :

- bacille tuberculeux - syphilis,
- virus inconnu par analogie avec la maladie chez les oiseaux.
- trouble du métabolisme phospho-calcique (Schueltze-Flood)
- hyperparathyroïdie Pehu
  Parenti 1935
  Trifaud 1934

surtout dans le cas associé à un rachitisme (Kramer, Pincus, Boetinche 1954).

III - ETAPE BIOLOGIQUE

Plus tard, en 1958, l'Ecole suédoise avec S. Jostand, Engfieldt, Sjolin (52), a pu préciser le caractère hémolytique de l'anémie dans certains cas, et l'indication de la splénoctomie peut être intéressante Franch (31), (Lefèvre (51) l'avaient réalisée).

L'Ecole de nancy en 1964 avec Niéman (44) souligne l'importance de l'anémie dans l'évolution de cette affection.

En 1965, J. Vialatte (54) à propos d'un cas, souligne les hypothèses pouvant expliquer l'anémie en insistant sur l'altération primitive de l'hématopoèse par un processus congénital touchant le conjonctif ostéo-médullaire.

Orsini (46), la même année, propose des greffes osseuses qui laisseraient au remodelage osseux le temps de s'effectuer.

Dent et Coll (17) proposent à propos d'un cas, un régime pauvre en calcium dans le traitement de la maladie.

Milhaud et Bourichon (42), ont étudié le métabolisme calcique à l'aide du Ca^{45} et mis en évidence dans l'ostéopétrose une hyperabsorption du calcium au cours de la digestion.

L'Ecole de Philadelphie, étudia la mobilisation du Ca dans l'ostéopétrose.

A l'heure actuelle, les caractéristiques cliniques et évolutives de la maladie sont bien connues. L'origine génétique et le caractère hémolytique sont admis. Les caractères histologiques ont été bien définis (Kramer, Derrick, Sundal). Seule, l'étiologie reste mystérieure, c'est-à-dire le mécanisme intime du vice de l'ostéogénèse, ceci, en dépit des investigations les plus modernes.

La maladie d'Albers Schönberg est la seule ostéopétrose qui conserve les vestiges de l'ossification embryonnaire, par suite d'un trouble de la résorption osseuse.

°
° °

A propos d'une observation complète de cette maladie, rencontrée chez un nourrisson de 8 mois, nous nous proposons de faire une étude d'ensemble des signes cliniques, radiologiques et biologiques.

Nous nous attacherons à l'étude physiopathogénique encore mystérieuse et envisagerons les possibilités thérapeutiques qu'elles pourraient offrir.

- C H A P I T R E II -

OBSERVATION PERSONNELLE n° 42 070

L'enfant Jérome T., né le 20/05/69 a été hospitalisé dans le service du Professeur BARDIER, le 22/01/70 pour bronchopneumopathie aiguë ayant débuté cinq jours auparavant. C'est la persistance des signes infectieux, malgré le trait symptomatique, qui devait faire motiver l'admission dans le service.

. A l'entrée, l'état général est profondément altéré :

. poids : 7 kg,590
. taille: 72 cm
. fièvre à 40°
. PC : 47 cm
. âge osseux : inférieur à trois mois.

On était frappé, d'emblée, par sa pâleur, l'état d'adynamie et le volume du crâne qui pouvait évoquer une hydrocéphalie.

. L'examen somatique relevait essentiellement :

- des signes infectieux broncho-pulmonaires avec dyspnée, tirage et encombrement, mais aussi O.R.L. avec otonhé droite et conjonctivite purulente ; enfin, des lésions cutanées de grattage.

- une augmentation du PC de 2 cm par élargissement du diamètre transversal, avec dilatation des veines épicrâniennes. La fontanelle antérieure est encore largement ouverte, ce qui en association avec les nouures épiphysaires est très évocateur d'un rachitisme carentiel banal, mais il n'existe ni chapelet costal, ni crâniotabes.

- une hypotonie musculaire responsable, semble-t-il, du retard moteur : cet enfant à huit mois ne se tient pas assis.

- une splénomégalie débordant de 4 cm, accompagnée d'une discrète hépatomégalie. On ne retrouve pas d'adénomégalie

Un tel tableau était inquiétant et pouvait faire suspecter deux affections :

. une hémopathie maligne,
. une anémie avec myélémie, telle qu'on la rencontre chez les nourrissons rachitiques.D'autant que l'hémogramme retrouve une chute notable des GR et une myélémie très nette mais les examens radiologiques attirent immédiatement l'attention par l'aspect d'ostéocondensation.
Il semble donc s'agir d'une OSTEOPETROSE.

. L'étude des antécédents nous apprend que :

- Il s'agit du premier enfant d'un couple jeune non consanguin ; nous avons pu pratiquer chez eux quelques examens hématologiques, radiologiques, un caryotype qui n'ont retrouvé aucune anomalie.

- l'accouchement s'est effectué à terme sans problème. Taille et PN sont normaux.

. taille : 48 cm
. poids : 3,Kg IOO

d'emblée, le crâne a paru augmenté de volume, mais le PC n'a pas été mesuré.

Le développement staturo-pondéral s'est effectué correctement jusqu'à l'hospitalisation.

. à un mois, poids : 3,895 kg,
. à 3 mois 1/2 " : 6 kg.
. à 4 mois " : 6,750 Kg.

Il s'agissait donc d'une ostéopétrose à début précoce, où dominaient : l'anémie, l'augmentation du volume du crâne.

. Les examens complémentaires ont été orientés dans deux directions :

1 - En ce qui concerne le problème OSSEUX :

Les clichés des différentes portions du squelette sont tout à fait caractéristiques : le processus d'ostéocondensation atteint les os plats aussi bien que les os longs.

Elargissement des régions métaphysodiaphysaire des os longs provoquant l'aspect en flacon d'Erlenmeyer.

On peut noter au niveau du poignet l'absence de signes de rachitisme.

Image en diabolo des corps vertébraux sur les clichés de profil.

Aspect en loup de carnaval du crâne de face (photo), et épaississement de la base du crâne avec élargissement des clinoïdes postérieures.

Les lésions à ce niveau sont déjà importantes et pourtant le retentissement neurologique est inexistant :

- pas de signe d'atteinte du nerf optique,
- l'acuité auditive n'est apparemment pas modifiée,
- nous avons vérifié l'absence d'épanchement sous-dural ou d'anomalie ventriculaire par l'encéphalographie gazeuse.

Il n'y a pas d'hydrocéphalie.

Il est à remarquer que nous n'avons pas noté de fracture sur les différents clichés osseux.

2 - le bilan phosphocalcique n'a pas mis en évidence d'anomalie sanguine ou urinaire.

. calcémie : 97 mg
. calciurie : 2 mg/Kg/24 h.
. phosphorémie : 43 mg
.Purie : 7 mg/Kg/24 h.

Seules, les phosphatases alcalines sont élevées à 170 au SMA 12.

Cependant, un bilan phosphocalcique établi sur trois jours nous a permis de retrouver :

- la diminution de l'élimination urinaire du calcium 0,32 mg/kg/24 h.,
- l'augmentation de l'absorption digestive, signalées par de nombreux auteurs.

	Calcium mg	P mg
Moyenne des ingesta par 24 heures :	348	339
Moyenne des excrétions par 24 heures :		
- urines	3	I24
- selles	43	47
Total :	46	I71

Chez le sujet normal, il existe une relation linéaire entre la quantité du calcium endogène fécal Vg et la quantité du calcium absorbé Va qui est :

$$Vf = 0,232\ Va + 42 \text{ (unités mg/jour)}$$

Dans notre observation, l'excrétion fécale est de 43, alors que normalement elle devrait être de 80,5. Ce comportement en faveur de l'ostéopétrose signifie l'existence d'une diminution de l'excrétion du calcium endogène Vf par rapport à l'absorption au cours de la digestion Va.

Mais il ne nous a pas été possible, pour raisons techniques, de pratiquer une étude du Ca^{*}.

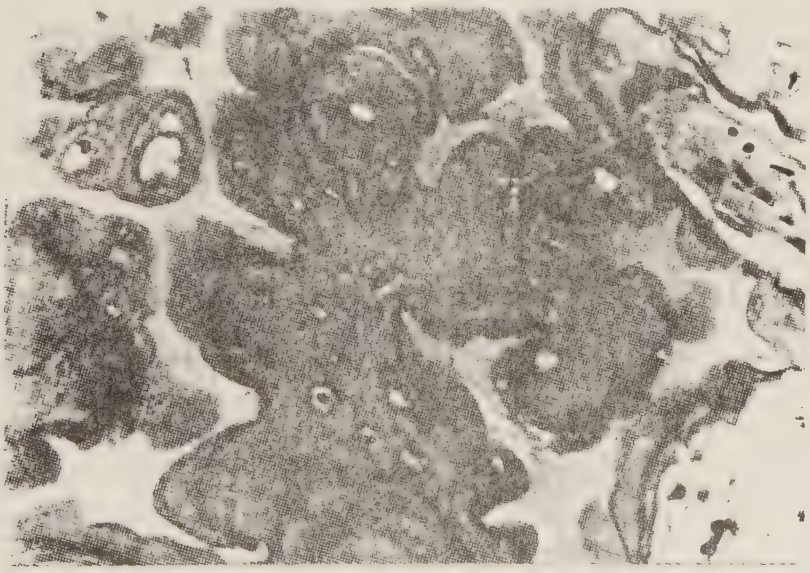
3 - L'étude anatomopathologique de l'os nous a apporté des éléments plus intéressants. (Cf.p. I4 bis)

Il faut signaler que la PBO a été pratiquée au niveau de l'épine illiaque postérieure, c'est-à-dire au niveau d'un os de membrane. Le fragment prélevé est le siège de profonds remaniements de la trame osseuse. L'aspect dominant est l'ostéocondensation. Celle-ci se fait sur un mode anarchique avec présence, au sein de ces travées déformées d'apposition osseuse marginale, de lignes de cémentation élargies, contournées, irrégulières. Les cavités ostéoplastiques sont anormalement élargies et vides et ceci s'accompagne par place d'îlôts de nécrose osseuse amalgamée.

Cet os est peu minéralisé. A une extrémité corticale opposée, l'anarchie de l'ossification est particulièrement nette et le tissu ostéoïde et osseux s'intercalent avec des plages de substance amorphe acellulaire et non ossifiée.

- Figure I -

Epaississement trabéculaire. Noter les larges zones d'ossification endostale et la diminution des espaces médullaires.



- Figure 2 -

Zone d'ossification anarchique. Les foyers ossifiés sont séparés par des plages mucoïdes acellulaires.

A cet endroit, on n'observe aucune trabécule.

Les espaces médullaires sont retrécis et le contingent cellulaire est difficile à analyser en raison de son état de souffrance dûe aux préparations techniques infligées à l'os
L'ensemble des modifications de cette trame osseuse est parfaitement compatible avec un diagnostic clinique d'ostéopétrose. Nous avons pu avoir aussi la disparition pratiquement complète du tissu hématopoétique ce qui introduit le DEUXIEME CHAPITRE DE NOS EXPLICATIONS.

Nous avons retrouvé le tableau habituel :

- anémie franche à 2.700.000 hypochrome
- thrombopénie notable à 80.000/mm3 (NFS du 2I.I.70)
- discrète leucocytose avec myélémie

Un grand nombre d'anomalies au niveau des érythrocytes (anisocytrose, poikilocytose, polychromatophilie, hématies ponctuées, anneaux de cabot, corps de Jolly) témoignent du caractère régénératif de cette anémie et du siège ectopique de l'hématopoèse.

Le médullogramme, de réalisation relativement facile retrouve une densité cellulaire nettement inférieure à la normale (avec diminution de la représentation des éléments granuleux et érythroblastiques et absence de mégacaryocite).

Les colorations cytochimiques ou frottis sanguins mettent en évidence :

- une disparition anormale des P. alcalines et des substrats PAS au niveau des érythroblastes du sang circulant; par contre, il sont augmentés au niveau des PN.

Ces faits pourraient résulter d'anomalie métabolique et expliqueraient la fragilité des cellules du moins en ce qui concerne les globules blancs.

	LIGNEES		
	Granulocytaire	érythroblastique	lymphocytaire
MPO	N		
PAS		+_+	↗
PAL	Pn ↗	0	

Il semble donc exister un vice globulaire et nous avons essayé d'aller plus loin dans sa compréhension :

- d'abord, il existe des signes d'hémolyse
- la bilirubine indirecte est augmentée
- l'index hémolytique est calculé selon Damestek et Wintrobe ; il est nettement supérieur à la normale.
- la réticulocytose est observée à 4 %
- le fer sérique, par contre, est à 57 %, avec une capacité totale de saturation de la sidérophilline normale.

Cette hyposidérémie est, sans doute, liée à une captation de fer par le système réticulo-hystiocytaire.

Enfin, témoignant de la fragilité globulaire, la résistance osmotique est abaissée, le début de l'hémolyse se situant à 5,4. Mais nous n'avons trouvé aucun déficit globulaire pouvant expliquer cette fragilité.

- Les enzymes érythrocytaires sont à des taux supérieurs à la normale, s'expliquent simplement par le fait que la population érythrocytaire est jeune :

- L'hémoglobine est normale
- La recherche d'agglutinines irrégulières est négative.

Cette notion d'hémolyse importante a été nettement confirmée par l'étude isotopique.

I - L'étude de la décroissance plasmatique du fer 59 permet de retrouver deux exponentielles :

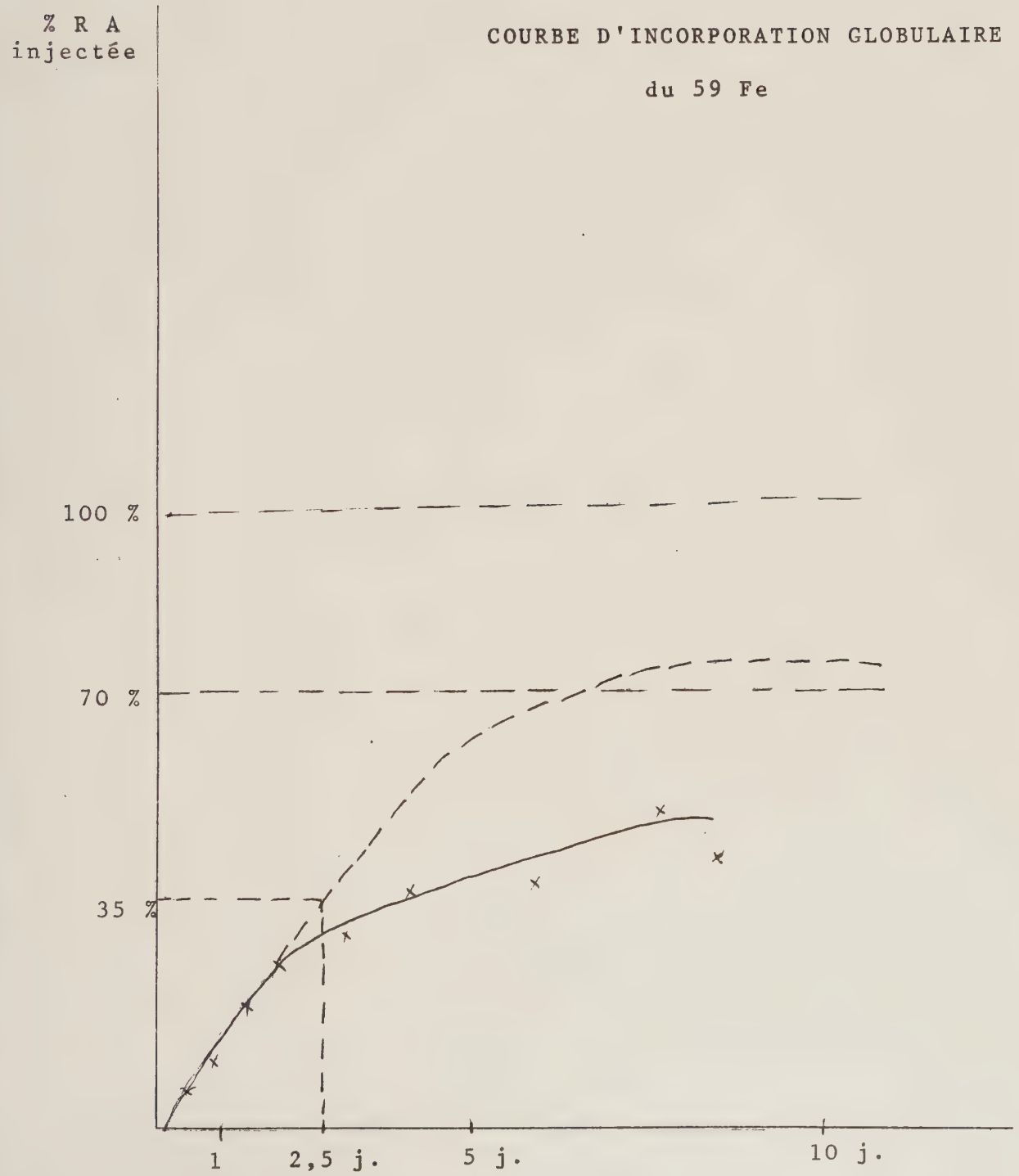
. la première à l'échelle des heures, dont la pente est importante à une période de 20 mn ;

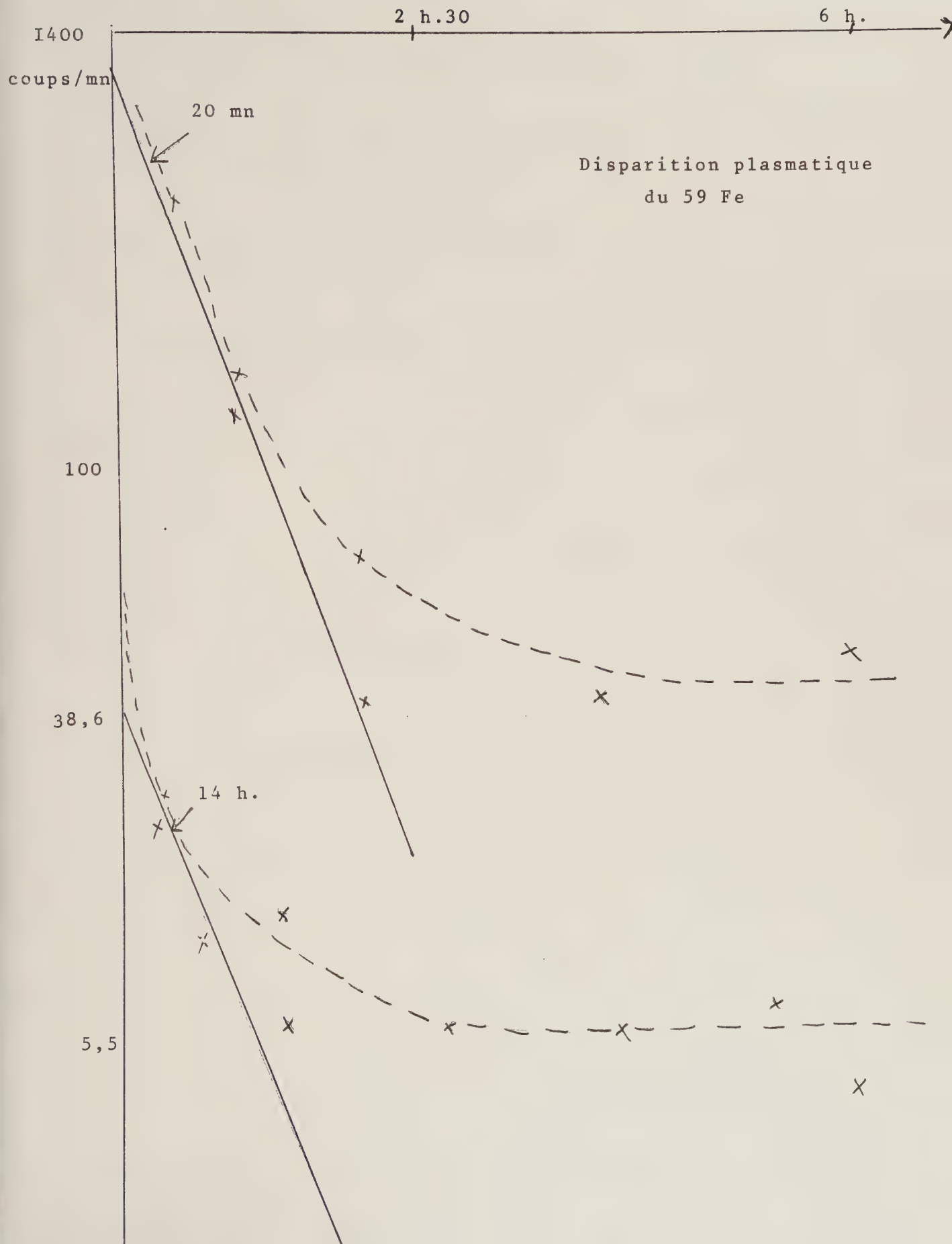
. la deuxième à l'échelle des jours a aussi une période raccourcie à 14 heures. (Cf. tableau p.I8). Ceci témoigne d'une disparition rapide du fer vers l'érythropoèse. Il faut remarquer que le taux de radioactivité qui persiste à la fin de la courbe suggère une hémolyse dont on ne connaît pas le siège.

2 - Incorporation globulaire du Fe exprimée en pourcentage de la RA injectée se traduit par une courbe dont la partie initiale a une pente raide, témoin d'une incorporation rapide du fer dans les érythroblastes.

La"cassure" que subit cette courbe traduit une hémolyse précoce.

D'ailleurs, le taux d'hémolyse est de 6,8 % par jour, au lieu de 1,2 %.



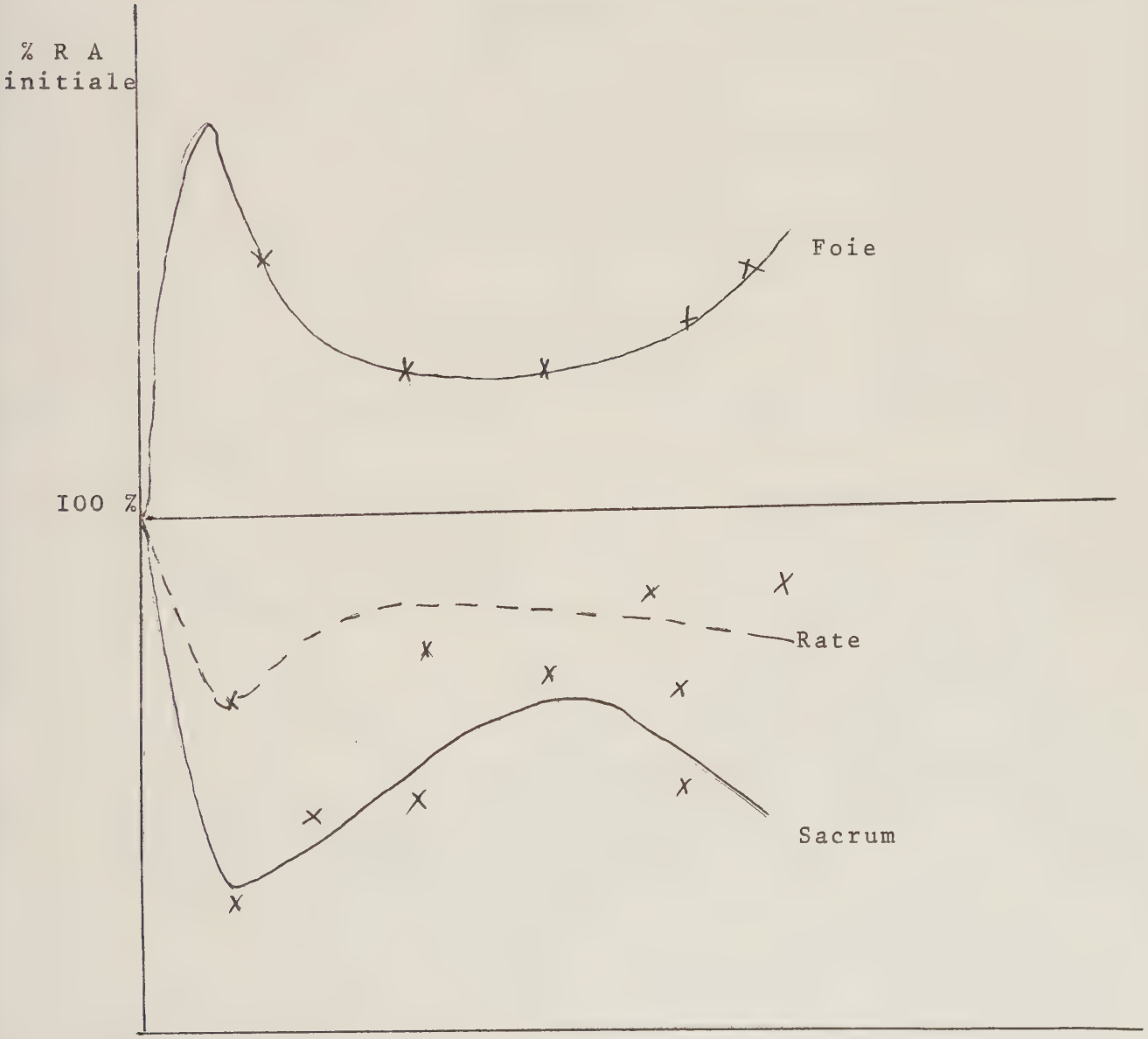

2 h.30
6 h.
I400
coups/mn
20 mn
Disparition plasmatique
du 59 Fe
100
38,6
14 h.
5,5

3 - Les comptages externes montrent que :

. au niveau du sacrum, la RA décroit et reste à un taux très bas, ceci correspond à l'aplasie médullaire déjà observée sur la coupe anatomo-pathologique.

. au niveau du foie, la RA monte rapidement puis décroît, traduisant une érythropoèse importante. Mais la courbe ne revient pas au 100 %, ce qui implique une libération incomplète du fer.

. au niveau de la rate, la courbe a un aspect sensiblement normal et s'inscrit contre l'hypothèse d'une érythropoèse splénique.



4 - La durée de vie des hématies est très raccourcie :

. à 9,9 jours, pour le chrome
. à 14,6 jours pour le fer.

5 - Enfin, l'étude de la sequestration de l'hématie ne montre pas de participation splénique évidente.

LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES ont porté sur :

. l'hémostase perturbée, du fait de la thrombopénie,
. l'état immunitaire de cet enfant

Les gamma globulines sont à 15 %, l'immuno-électrophorèse décèle :

- une hypo-gamma A physiologique
- une hypo-gamma G normale
- une hypo-gamma M normale.

. les réactions tuberculiniques sont négatives.
. G.S. érythrocytaire est B négatif.
. Enfin, le test de transformation du lymphocyte en présence de P H A donne une réponse modifiée : le taux de transformation chute de manière importante pour la dilution au 1/10ème.

. la carte chromosomique est normale.

Les autres éléments de ce bilan complémentaire sont normaux, en particulier les ions, lipides, et cholestérol et la chromatographie des acides aminés dans le sang et les urines.

Au cours de ces deux mois d'hospitalisation, l'état de ce nourrisson s'est considérablement aggravé.

Le traitement antibiotique (Ampicilline et Chloramphénicol) a entraîné l'amélioration très rapide et durable du problème infectieux ; par contre, comme on pouvait s'y attendre, la restitution d'un capital globulaire suffisant a été bien plus difficile :

EXAMENS HEMATOLOGIQUES

DATE	GR 10^6	VG	GB 10^3	Granulocytes murs	Granulocytes immatures	Eléments mononucléés	Erythroblastes p/100 leucocytes	Réticulocytes 10^3	Plaquettes 10^3
22/I/70	2,75	0,85	10						90
23/I/70	2,85	0,75	I2	44	5	46	3 %		50
25/I/70									
28/I/70	4,45	0,80	8	44	5	37	3 %		40
2/2/70	4,55	0,75	8,4	24	4	70	3 %		40
9/2/70	4,05	00,73	5,4	38	4	56	7 %	87	80
11/2/70	3,6	0,81							
I3/2/70									
I6/2/70	3,3	0,97	8,2	28	4	60	3 %	I30	70
I9/2/70	2,95	I	7	26	5	76	3 %	55	80
25/2/70	2,8	I	5	32	11	57	10 %		100
26/2/70		exploration isotopique							
I/3/70	2,I	0,95	7						34
6/3/70									
5/3/70	I,9	0,92	I4	29	11	52	16 %		30
7/3/70									
9/3/70	3,I5	0,82	6	32	6	57	20 %		20
I2/3/70	3,I5	00,83							
3/4/70	3,4	0,9I	11,4		13	59	2 %	I60	50
8/5/70	3,45	0,78	6, 5	24	I4	67	2 %	78	73
3I/7/70	4,3		7	34	6	66	4 %	II0	70
I0/9/70	2,8		7,2	4I	5	46	I %	I70	20
30/I0/70	2,86		7,8	38	7	34	I %	I20	40

ille nale	Normoblaste: 8 %	Granulocytes (N 25) Poly E 1 (B 1) Métamyel 7 (Myel. 5)	Leucocytes yalins : 50 %	Cellules atypiques plasmocyte 1 blastocytes 1	Magacaryocyte : 0

- L'anémie s'est accentuée jusqu'à 1.700 000
- la thrombopénie est devenue plus sévère au voisinage de 20.000 éléments par mm^3.

correspondant à une augmentation du volume de la rate qui atteint actuellement la fosse iliaque gauche.

300 cc de globules rouges déplasmatisées n'ont réussi qu'à faire monter le chiffre des globules rouges à 3.I50.000 par mm3. (Cf. tableau page suivante)

D'ailleurs, il convient de signaler qu'il ne faut pas vouloir restituer à tout prix une masse sanguine normale, en raison des risques de surcharge ferrique, comme chez tout polytransfusé en puissance.

Cette évolution permet de classer le malade dans le type IV de Schinz

L'état satisfaisant de l'enfant :

poids : 8,950 Kg,
taille : 73 cm
P C : 48 cm

a permis d'autoriser sa sortie le 13 Mai, mais il a été évidemment nécessaire d'assurer une surveillance hématologique stricte. L'enfant subissait une FNS toutes les semaines, et les globules rouges restaient supérieurs à 2.500.000

Le 3 Avril, il est revu à la consultation d'hématologie du service. On constate :

Etat général bon, bien que la pâleur soit nette,
poids : 9,030 Kg
taille : 75 cm
P C : 48 cm

Il n'y a pas de modifications de l'hépatosplénomégalie.

Dans le domaine biologique, ses résultats sont les suivants :

G.R. : 3.400 000
G.B. : 11 400
Plaquettes : 50.000
Réticulocytes : 160.000
V.G. : 0,91
Hb : 61
PN : 26
PE : 1

PB : 1
L : 54
M : 5
cellules hystiomonocytaires : 1
métamyélocytes neutro : 6
éléments jeunes nucléolés : 2

Fer sérique : 63 γ

Electrophorèse des protides :

Prot. : 66 g.
Alb : 62 %
Alpha 1 : 3 %
Alpha 2 : 7 %
Beta : 7
Gamma :16

L'affection est bien équilibrée par le traitement. Il n'y a pas lieu d'envisager de transfusion.

Consultation du 8/5/70

Dans l'intervalle :

EG assez bon,
poids : 9,200 Kg.
taille: 73,2 cm.
PC : 48
l'enfant se tient assis seul (1 an.). Il a présenté une rhinite avec rhinoparyngite et encombrement des voies respiratoires supérieures.

L'hépatomégalie et la splénomégalie n'ont pas variées. Il n'y a pas d'adénopathie. Mais, il faut noter l'apparition d'un bombement de la fontanelle sans augmentation de volume PC. La ponction des espaces est négative, à droite comme à gauche.

A la PL, le liquide est clair, de chimie et cytologie normales.

N F S :

GR : 3.450.000
78.000 réticulocytes
GB : 6.500
PN : 23
PE : 2
L : 55
M : 12

Hb : 56
VG : 0,78
Plaquettes : 73
Réticulocytes 78 000

Métamyélocytes neutrophiles : 5
Myélocytes : 3
Eléments blastiques : 2
Erythrocytes acidophiles : 5
Erythroblastes polychromatophiles : 1

B P C :

Calcium : 92
P : 50
Palc : 20

Consultation du 31/7/70

Etat général bon, malgré une pâleur généralisée. Examen clinique négatif, en dehors du gros crâne et de la splénomégalie.

N F S :

G.R. : 4.300.000
G.B. : 7.000
PN : 32
PE : 1
L : 44
M : 12
Plaquettes : 70.000
Réticulocytes : 110.000
Plasmocytes : 1
Métamyélocytes : 4

Eléments blastiques : 2
Erythroblastes : 4 %
Culot normal
Albumine : 0

Consultation du 10/9/70

Etat général bon, poids : 10,100 Kg., taille : 77 cm, splénomégalie : augmentée de volume atteint FIG.

N F S :

G.R. : 2.800.000
G.B. : 7.200
PN : 34
PB : 7
L : 36
M : 10

Plaquettes : 20.000
Réticulocytes : 170.000
Plasmocytes : 1
Métamyélocytes : 1
Eosinophiles : 1
Myélocytes neutrophiles : 2
Protéinurie : négative
Culot. : normal

Protides : 60 g.
Albumine : 63 %
Alpha 1 : 5 %
Alpha 2 : 6 %
Beta : 12
Gamma : 14

L'hypersplénisme semble s'accentuer, mais il n'y a pas lieu d'intervenir.

Consultation du 30/10/70

Etat général bon ; rien à signaler dans l'intervalle.

poids : 10,300 Kg
taille : 77 cm

N F S :

G.R. : 2.860.000
G.B. : 7.800
PN : 35
PE : 4
B : 1
L : 39
M : 15

Plaquettes : 40.000
Réticulocytes : 120.000
Plasmocytes : 1
Métamyélocytes : 2
Myélocytes : 4

Eléments blastiques : 1

Bilirubine totale : 0,8
" directe : 0,4
" indirecte : 0,4
Protidémie : 61 g.
Electrophorèse albumine : 51 %
alpha 1 : 5 %
alpha 2 : 9 %
beta : 13
gamma : 22

On note une amélioration de l'hypersplénisme depuis la dernière consultation. Il n'y a pas lieu d'envisager une transfusion pour l'instant. Mais il faudra continuer à surveiller régulièrement cet enfant, envisager une transfusion si les globules rouges sont inférieures à 2.500.000 et, secondairement, une splénectomie si l'anémie et l'hypersplénisme s'aggravaient.

C O N C L U S I O N :

Il s'agit là d'une observation de la maladie d'Albers-Schönberg à début précoce, typique sur le plan clinique, histologique et biologique.

L'hémolyse est certaine et pourrait relever de deux mécanismes associés :

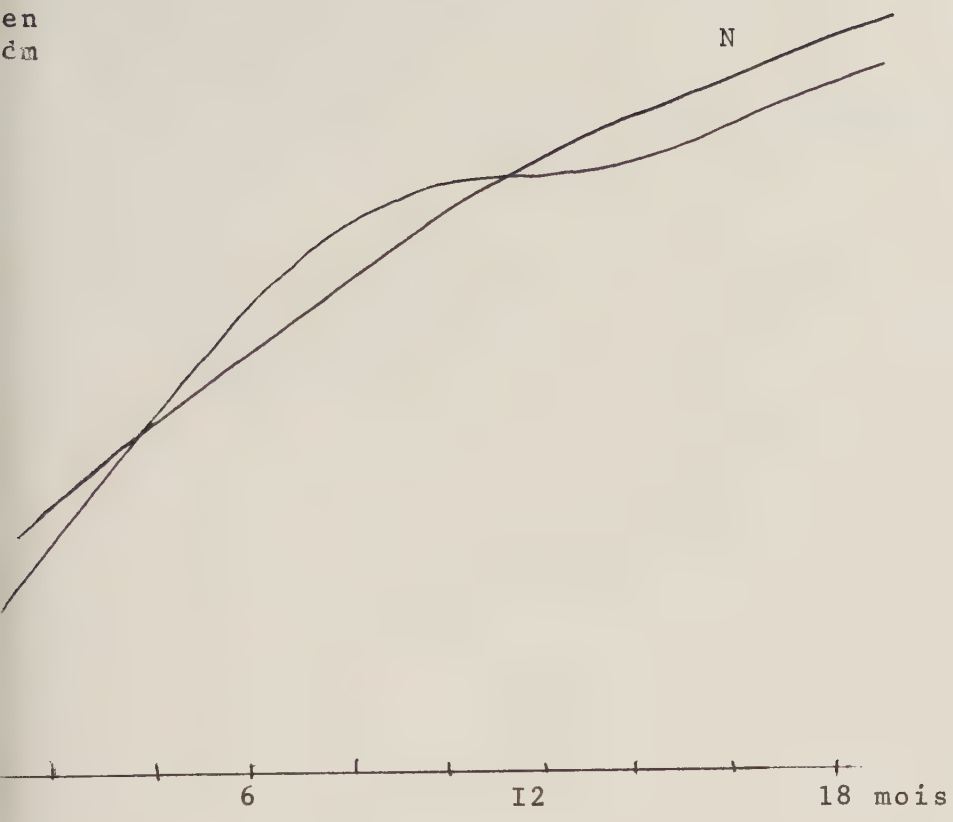
- fragilité globulaire,
- érythropagie due à une hyperplasie du SRH.

La rate, bien que très volumineuse, ne semble pas possèder d'activité érythropoiétique.

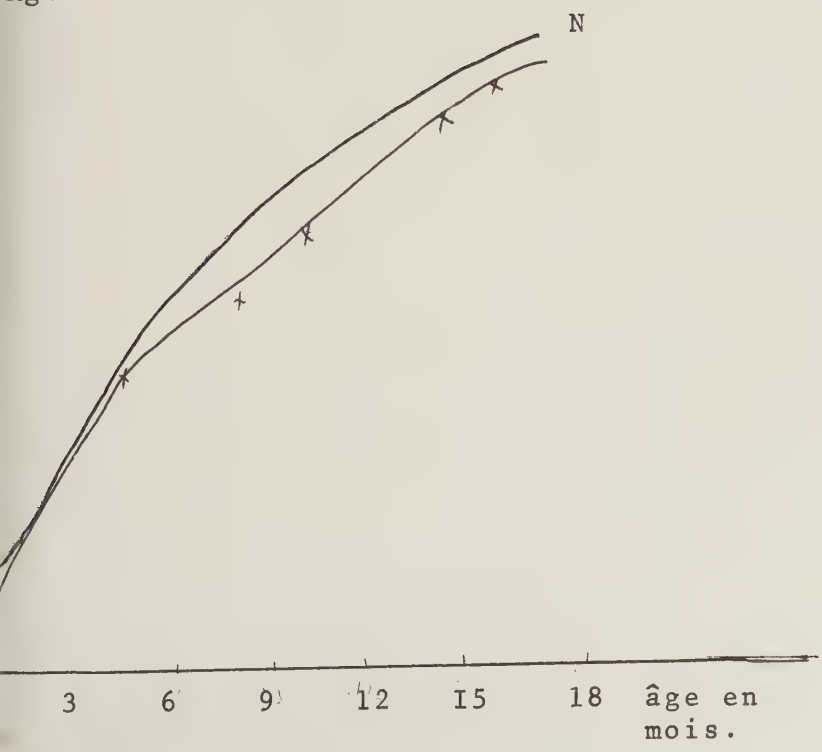
Cette notion, en accord avec l'aggravation éventuelle de la thrombopénie, pourrait constituer un argument en faveur de la splénectomie.

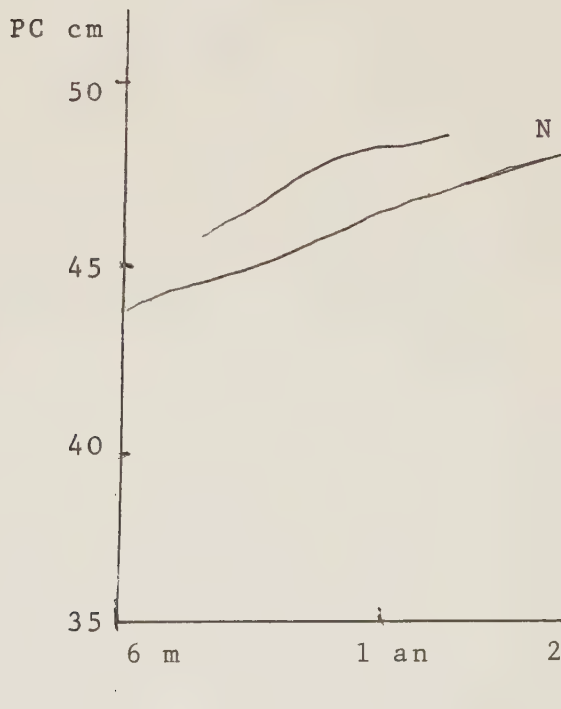
-=-=-

ille
en
cm



oids
en
Kg.





RESUME de L'OBSERVATION

Chez un nourrisson hospitalisé à l'âge de 8 mois pour bronchopneumopathie aiguë, avec persistance des signes infectieux, malgré un traitement symptomatique, on découvre une OSTEOPETROSE typique avec :

1 - Sur le plan hématologique :

. anémie avec érythroblastose, hépatosplénomégalie,
. des signes d'hémolyse certains.

2 - Sur le plan osseux :

. une anomalie évidente de la densité osseuse,
. l'absence de fracture,
. l'absence de signes radiologiques et biologiques de rachitisme.
. un métabolisme phosphocalcique positif.

3 - Sur le plan neurologique :

Une augmentation du périmètre crânien, sans atteinte neurologique, c'est-à-dire des nerfs crâniens.

L'évolution est relativement satisfaisante : le développement staturo-pondéral est normal ; il n'y a pas d'aggravation neurologique ; l'infection est contrôlée par les antibiotiques. Il n'y a pas eu d'aggravation importante de l'anémie.

Une seule transfusion a été nécessaire en Juillet 1970.

A l'heure actuelle, l'hypersplénisme ne semble pas s'aggraver.

-=-=-=-=-

C O M M E N T A I R E S

On sait que l'OSTEOPETROSE se présente essentiellement selon deux aspects évolutifs très différents :

- une forme bénigne, latente, compatible avec une vie normale, de transmission habituellement dominante autosomique.

- une forme précoce, maligne, d'évolution redoutable obéissant à une hérédité récessive autosomique. C'est à ce dernier type qu'appartient notre observation. 84 cas en ont été rapportés dans la littérature. Nous retrouvons dans notre observation les principaux caractères de l'affection avec quelques éléments particuliers sur lesquels nous insisterons davantage.

I - SUR LE PLAN HEMATOLOGIQUE

Chez ce nourrisson, enfant unique de parents non consanguins, la maladie s'est manifestée à l'âge de 8 mois avec anémie, érythroblastose, réticulocytose, myélémie, augmentation du volume du foie et surtout de la rate.

L'hémolyse est certaine et pourrait relever de deux mécanismes associés :

- fragilité globulaire,
- érythrophagie due à une hyperplasie du système réticulo-hystiocytaire.

La pathologie de ces troubles hématologiques reste encore discutée : Etouffement médullaire progressif ? Altération du mésenchyme primitif ?

Sjolin a conclu au rôle important de l'hypersplénisme et préconise la splénectomie.

Cette intervention semble justifiée dans notre cas, étant donné que la rate, bien que volumineuse, ne semble pas posséder d'activité érythropoètique, d'autant plus que la thrombopénie va en s'aggravant.

2 - SUR LE PLAN OSSEUX

On retrouve, chez notre malade, les anomalies évidentes de la densité osseuse avec leurs caractères classiques, mais il n'y a pas de fracture clinique, ni radiologique. Il n'y a pas de signes clinique, biologique ou radiologique de rachitisme.

Le métabolisme phosphocalcique établi sur trois jours s'avère positif ce qui traduit une diminution de l'excrétion du calcium endogène, par rapport à l'absorption au cours de la digestion. Une épreuve au Ca^{++} n'a malheureusement pas été faite.

3 - SUR LE PLAN NEUROLOGIQUE

On ne retrouve pas dans notre observation les classiques altérations des nerfs crâniens et, en particulier, du nerf optique. Il y a une augmentation du périmètre crânien, mais nous avons vérifié l'absence d'épanchement sous dural ou d'anomalie ventriculaire par l'Encéphalographie gazeuse.

Cette augmentation du périmètre crânien ne semble pas s'être aggravée par la suite.

L'enfant présente un retard psychomoteur, mais la croissance staturo pondérale est satisfaisante.

EN CONCLUSION :

L'évolution paraît favorable sur le plan général, neurologique et osseux. Cependant, si l'anémie et l'hypersplénisme s'aggravent, cela poserait le problème éventuel d'une splénectomie.

-=-=-=-=-

- CHAPITRE III -

ETIOLOGIE

La maladie d'Albers-Schönberg peut être intégrée dans le cadre des affections génotypiques du squelette.

300 cas, environ, ont été publiés sur lesquels les formes malignes représentent 84.

Autrefois, des éléments avaient été mis en cause dans l'étiologie :

- Pehu, Policart et Dufourt constatent l'existence d'un adénome parathyroïdien chez un enfant atteint d'ostéopétrose. Les études biologiques, pratiquées par Kramer et Halpert ont infirmé le rôle des parathyroïdies.

- La siphilis a été longtemps invoquée : trois cas seulement dans la littérature.

- L'origine thyroïdienne a été soulevée par Jeune et Coll., mais n'a pas été retenue.

ACTUELLEMENT, L'ORIGINE GENETIQUE EST ADMISE PAR TOUS LES AUTEURS.

- 68 % des cas ont moins de 12 ans. (19 % sont des nouveaux-nés).

- Il n'y a pas de prédominance sexuelle nette.

- Il n'y a pas de facteur racial. Les premiers cas étaient européens et anglo-saxons. Mais la maladie a été décrite également : en Egypte (El Oholim et Coll.) ; en Inde (Ghosal) ; dans la race noire (Kerr, Lewley, Lawlah, Seigman et Kilby). Chez les Algériens (Sarrouy et Portier).

La consanguinité joue un rôle important : Karchner en 1926 réunit 22 cas ; Nussey, en 1938, réunit 22 consanguinités sur 112 cas. Drukker, en 1939, chiffre l'incidence familiale à 49 sur 121. Van Creveld et Heubroeck, en 1940, chiffre l'incidence familiale à 48 sur 121. Bonomino et Gré-

gori, 1951, réunissent 10 cas dans une même famille ; Hesseling en 1948, relate le cas de deux jumeaux uniovulaires ; Splenger relate le cas de deux jumeaux biovulaires : un sain, un malade. Massimo et Loidice, en 1962, pensent que dans certains cas, il s'agit de formes sporadiques, dans d'autres : de consanguinité.

Le caractère génétique est noté dans 50 % des cas. Il peut se marquer par l'atteinte de plusieurs membres d'une même famille, mais également par une distribution symétrique de l'atteinte osseuse pour chaque membre de la famille. Enfin, une autre tare associée à l'ostéopétrose peut être transmise (Becher).

Pirie, en 1930, le premier, démontre la transmission de génération en génération avec plus d'un enfant atteint.

Negli releva l'alternance de formes dominantes et de formes récessives, en étudiant un arbre généalogique.

Mac Peak et Nussey, en 1936, avaient décrit deux formes :

- une bénigne, à transmission dominante,
- une grave, à caractère récessif chez le nouveau-né.

Cette classification a été soutenue par différents auteurs français (Bonduelle, en 1944, Péhu, Guichard et Jeune). Or, certaines observations font exception à cette classification : certaines formes récessives, réputées malignes, ont une survie prolongée (Bocquet (5) et amènent à distinguer : une forme récessive grave et une forme maligne récessive.

Le malade d'Albers-Schönberg, lui-même, présentait une forme maligne, alors que relevant d'une hérédité dominante réputée bénigne.

Il faut bien noter que les critères de malignité sont variables, à révélation plus ou moins tardive. D'autre part, l'hétérozygotisme ne peut être dépisté par des moyens radiologiques et hématologiques, ce qui rend difficile l'étude des antécédants familiaux.

D'autres hypothèses ont été soulevées :

Herzenberg et Lewill, en 1931, rattachent chaque mode évolutif à un gène particulier.

Gustell, en 1937, lie les aspects évolutifs à l'âge du sujet.

Harnapp, en 1937, admet la dualité héréditaire et la multiplicité des aspects cliniques, selon l'existence ou non d'anémie : forme dominante bénigne sans anémie, forme récessive grave avec anémie.

Bonduelle, en 1944, pense qu'il s'agit de différents modes évolutifs d'une même maladie.

Schinz, en 1944 propose, pour expliquer les différents aspects cliniques, une classification en quatre types :

- type 1 = forme dominante simple, bénigne ;
- type 2 = forme dominante simple, d'abord bénigne puis ultérieurement maligne ;
- type 3 = forme récessive simple bénigne ;
- type 4 = forme récessive simple maligne d'emblée.

Enell estime que la forme 4 est la plus fréquente.
Hanhart discute la classification de Schinz et propose :

. forme dominante bénigne,
. forme dominante maligne,
. forme récessive bénigne.
. comme hypothèse : forme récessive maligne.

Il cite le cas de Lautemburg (deux frères atteints, alors qu'il n'y a pas de consanguinité), et de Cohn et Salinger (parents étant premiers cousins, tous les enfants sont atteints) ; l'hérédité, dans ce cas, était supposée récessive. Cohn et Salinger émirent l'hypothèse d'un effet pleiotropic du gène.

Klein relate le cas d'une famille avec 11 hommes atteints, maladie transmise par une femme non atteinte et pose le problème d'un sex-linked, non vérifié.

Kinkel et Beiler, en 1955, pensant que les formes récessives étaient les plus fréquentes, suggèrent qu'une série d'allèles peut expliquer la dominance relative du gène. Mais des études faites sur deux familles avec caractère héréditaire dominant ont montré que rien ne permet d'affirmer ou d'infirmer la possibilité d'allélisme dans deux formes d'ostéopétrose héréditairement différentes.

Salzano, à propos de 13 cas à caractère dominant, conclut que le type 1 et 2 de Schinz sont des expressions différentes du même gène.

Mais il semble,en définitive, que dans la maladie d'Albers-Schönberg comme dans la majorité des affections héréditaires, il soit difficile de séparer radicalement les formes dominantes et les formes récessives.

Tous les intermédiaires existent entre ces deux formes bénigne et maligne. Ceci nous amènerait à discuter le problème d'homozygotisme et d'hétérozygotisme.

Cependant, un problème de grand intérêt se pose au médecin généticien : celui d'une expression génétique pléiotropique qui pourrait servir comme un procédé d'examen avec

les radios et peut-être conduire à une meilleure compréhension de la physiopathologie dans ce cas.

-=-=-=-=-

- CHAPITRE IV -

CLINIQUE

La symptomatologie de la maladie d'Albers-Schönberg est très variée, différente aux différents âges de la vie. 300 cas ont été publiés dans la littérature dont 84 chez le nourrisson.

Comme le montre le tableau récapitulatif groupant 62 cas, c'est l'association d'un certain nombre de signes qui doit faire évoquer le diagnostic d'ostéopétrose, celui-ci ne pouvant être affirmé que sur des signes radiologiques.

Ces diverses manifestations répondent essentiellement à trois syndromes : osseux, sanguin, neuro-sensoriels.

Nous allons faire une revue des signes cliniques, radiologiques et biologiques de ces syndromes, puis, dans un chapitre ultérieur, nous étudierons l'évolution en fonction de la forme clinique.

I - ETUDE CLINIQUE

1 - Syndrome osseux

a) Déformations :

Des membres inférieurs, en lame de sabre, rappellent le rachitisme,; brachycéphalie, thorax en carène à 8 % et surtout des chapelets costaux.

Des métaphyses fertiles, épaissies surtout au niveau des extrémités inférieures des fém urs et supérieures des tibias, des membres désaxés (genu valgum 16 % de cas, obs (13), génu recurvatum).

Du crâne, massif avec bosses frontales saillantes : 34 % et surtout retard de fermeture des fontanelles, (observation personnelle) ou micro-céphalie.

Noter l'extraordinaire dureté de l'os, lors de la tentative de ponction médullaire.

b) Douleurs osseuses et fractures :

Les fractures spontanées : 28 % des cas du nourrisson, atteignent le plus souvent les os longs.

Leur date d'apparition est variable, mais souvent précoce durant les cinq premiers mois : in utéro, cas de Harved root ; à trois jours : Kraus Walter, à 7 jours (1).

Leur cause est souvent minime, voire inapparente. La fracture n'étant bien souvent dépistée que devant une déformation du membre et par les douleurs provoquées par les manipulations.

Leur siège par ordre des fréquences : extrémité du fémur au voisinage ou au niveau du petit trochanter, humérus dans son extrémité inférieure, puis plus rares : fracture des os de la jambe, avant-bras, côtes.

Leur fréquence est très variable : 18 dans le cas d'Albers-Schönberg, 16 dans le cas de Kirsch. L'existence de striations ou de clubbing n'a aucune action aggravante sur la fragilité osseuse.

Cependant, la consolidation est facile dans les délais normaux (il s'agit, le plus souvent, de fracture sous-périostée), mais elle peut se compliquer d'un retentissement articulaire.

2 - Signes hématologiques

Pâleur, souvent importante, témoin d'une anémie grave et d'autant plus grave que le sujet est jeune.

Une hépatomégalie (48 % des cas), une splénomégalie (dans 62 % des cas) de volume variable, généralement considérable, constante dans les formes où les désordres hématologiques sont importants.

Leur existence traduit un effort d'hépatopoèse compensatrice. En cours d'évolution, une hypertrophie globulaire est fréquemment retrouvée (18 % des cas).

Des manifestations hémorragiques, cutanées, muqueuses ou viscérales sont d'observation moins courante.

3 - Signes neurologiques

a) signes oculaires :

Atrophie optique est la complication majeure par sa gravité et sa fréquence ; elle s'observe dans 75 % des cas du nourrisson (5, 1, 10, 43, 23, 53).

L'atteinte du nerf optique est généralement reconnue tardivement en raison des difficultés d'examen au cours de la première année. C'est, en effet, pendant le premier semestre de la vie que se constitue l'atrophie optique. C'est une atteinte mécanique, par compression du nerf au niveau du trou optique, entrâinant un retrécissement du champ visuel avec baisse de l'acuité visuelle, puis, en quelques mois, une cécité complète. Le fond de l'oeil permet avec plus ou moins de difficultés, de suivre cette évolution.

Les signes oculaires sont :

- une exophtalmie bilatérale provoquant un nystagmus (56, 53),
- un strabisme,
- une abolition du réflexe pupillaire à la lumière.

b) L'atteinte des autres nerfs crâniens :

Elle est moins fréquente et intéresse surtout :

. le VIII avec surdité progressive (22 %) le plus souvent de conduction et de perception (1, 22).

. le VII, avec paralysie faciale périphérique unie ou bilatérale; elle apparaît plus volontiers dans l'enfance, brutale ou progressive. Elle est susceptible de présenter des phases de rémission et de rechutes calquées sur les phases de résorption ou d'aggravation du processus ostéopétrosique chez le nourrisson (forme maligne = 10 %).

. Le V, dont l'atteinte se traduit par une hypoesthèsie et une amyotrophie des masticateurs, rarement par des névralgies.

. Enfin, dans quelques cas, plusieurs paires sont touchées en même temps (Bonduelle II, VIII, VII, IX).

Killy et Lauban retrouvent chez quatre malades d'une même fratrie une atteinte du VII, VIII (40).

c) Les autres manifestations neurologiques :

Une hydrocéphalie vraie est peu fréquente. Il s'agit le plus souvent d'une augmentation du PC due à une saillie des bosses frontales et occipitales (chez 22 % des cas des nourrissons).

Les crises convulsives sont parfois retrouvées généralisées (3) ; elles sont quelquefois secondaires à une hypocalcémie (22), à une affection méningée, à une fièvre.

Une hypotomie, en dehors de tout rachitisme, a été signalée (23).

Des hématomes sous-duraux (45) ; des hémorragies méningées (3ème observation de Mariani, 38), cérébrales, souvent associées à un syndrome hémorragique ou à une thrombocytopénie.

4 - Les infections

L'évolution de cette maladie est souvent émaillée d'accidents infectieux. Les infections peuvent intéresser tous les organes ou tissus. Certaines localisations sont plus particulières, telles les ostéites du maxillaire inférieur qui sont fréquentes, surtout chez l'adulte, représentent 18 % des cas chez le nourrisson. (22, 41, 56)

L'évolution d'une chronicité désespérante aboutit à des foyers de nécrose et de séquestration plus ou moins étendus, nécessitant des interventions répétées.

Les infections rhinopharyngées sont également fréquentes. Une rhinopharyngite chronique avec obstruction nasale est fréquemment signalée chez des nourrissons. Un phlegmon sous orbitaire droit a été noté. Ces infections sont moins graves avec les traitements modernes.

Enfin, une courbe thermique désarticulée avec des clochers fébriles sans aucune cause infectieuse décelable est fréquemment notée.

5 - Troubles du développement

Ils sont rencontrés, à des degrès divers, dans la quasi totalité des cas d'ostéopétrose du nourrisson.

Il s'agit, avant tout, d'un retard staturo-pondéral avec dénutrition souvent marquée.

Il y a souvent un retard psychomoteur : retard du langage, mais intelligence normale.

Retard d'apparition dentaire avec des altérations dentaires constantes chez l'enfant et l'adulte. Fréquence des caries.

Il y a une participation du maxillaire au processus d'ostéopétrose.

Retard de la dentition temporaire.

Image radiologique des dents temporaires évoluées, ainsi que celle des germes inclus dans les deux maxillaires qui se résume en celle de l'émail : celui-ci seul visible et hypercalcifié, contraste avec l'absence d'opacité de la dentine.

TABLEAU RECAPITULATIF DES SIGNES CLINIQUES DE LA FORME MALIGNE PRECOCE DU NOURRISSON - ETUDE FAITE SUR 50 CAS -

	Pourcentage affecté
- Atrophie optique :	78 %
- Splénomégalie :	62 %
- Hépatomégalie :	48 %
- Retard S P :	36 %
- Bosses frontales :	34 %
- Fractures :	28 %
- Surdité :	22 %
- Retard mental :.....	22 %
- Augmentation P.C. :	22 %
- Ostéomyélite :	I8 %
- Adénopathies :	I8 %
- Paralysie faciale :	I0 %
- Genu valgum :	I6 %
- Déformation thoracique :	8 %

II - ETUDE RADIOLOGIQUE

Les clichés seront pris avec des rayons ordinaires, puis avec des rayons pénétrants, recherchant les détails de structure. L'examen radiologique permet seul d'affirmer le diagnostic en montrant les aspects caractéristiques de l'ostéopétrose.

I - Densité homogène, symétrique, effaçant complètement la trame du tissu osseux, réalisant en quelque sorte, un os uniformément noir (Fairbank).

Cette opacité diffuse généralisée à tous ou presque tous les os du squelette du nourrisson, donne la classique impression de "sous exposition aux rayons X (Lièvre) et représente à elle seule le caractère radiologique essentiel.

D'autres signes sont inconstamment retrouvés:

a) L'élargissement des métaphyses aboutit à des déformations en massue ou en crosse de golf (clubbing des anglo-saxons) décrits pour la première fois par Karshner).

En effet, au voisinage de la jonction métaphyso diaphysaire, la diaphyse s'élargit progressivement et rapidement pour augmenter et pratiquement doubler de diamètre. Le clubbing est net sur les extrémités distales des fémurs et tibias, et également sur les extrémités humérales. Rappelons que c'est à ce niveau que se voient les stries rubannées. Enfin, il paraît bien lié à la croissance enchondrale puisque la plus grande largeur des déformations se situe toujours au contact de la ligne épiphysaire.

b) L'existence de stries transversales, étagées au niveau des métaphyses est assez évocatrice. Elles réalisent une succession de raies claires et sombres, parfois serrées, réalisant un aspect feuilleté, parfois plus laches, formant de larges bandes floues. Les bandes décrites par de nombreux auteurs sont connues depuis la découverte des premiers cas (Albers-Schönberg, Kencher, Ellis). Elles sont fréquentes au niveau : extrémité proximale tibia, extrémité distale du fémur et tibia, puis extrémité proximale de l'humérus, métacarpien et métatarsien.

La strie est peut-être due à un processus identique au rachitisme ou à une inhibition temporaire de la croissance du cartilage, ou bien traduit-elle une rémission avec production d'os normal.

Des stries en éventail ont été décrites au niveau d'os plat : aile iliaque.

Des stries longitudinales, perpendiculaires au cartilage sont signalées dans un petit nombre de cas. Ces stries témoignent d'une résorption osseuse, qui, dans les cas d'évolution favorable, peuvent augmenter de volume, disloquer l'opacité osseuse.

c) Les gaines osseuses claires péridiaphysaires, d'origine périostée : déjà notées par Mac Cune et Bradley, Nancy et Clément (10). Ces gaînes claires apparaissent très précocement (2ème, 3ème mois). Elles se poursuivent vers les métaphyses donnant des images en choux-fleur. Sur des radios successives, ces images s'exagèrent, atteignant tous les os sans exception, donnant ainsi une idée du mécanisme d'accroissement osseux dans l'ostéopétrose.

Cette ossification sous-périostée traduit un des mécanismes de compensation hématopoïétique; elle permet de comprendre l'origine du retrécissement d'un certain nombre de trous de la base du crâne, en particulier le trou optique.

d) Les cônes opaques, à base métaphysaire, se rejoignant par leur pointe au centre de la diaphyse, ont été décrits par Diérich en 1942. On peut observer un aspect de double cône complet mais, le plus souvent, c'est dans l'extrémité la plus fertile que l'on trouve le cône le plus nettement dessiné (cas de Bocquet).

2 - Les altérations radiologiques varient d'un os à l'autre.

a) Crâne et face

- Les lésions de la base (pétrification) sont les plus fréquentes, trois fois plus que celles de la voûte et dix fois plus que celles de la face. Chez le nourrisson, on constate, le plus souvent, le peu de développement, voire l'absence de pneumatisation du corps du sphénoïde qui apparaît extrêmement opaque.

Les clinoïdes postérieures sont opaques, souvent épaissies, déformées en massue.

La selle turcique apparaît le plus souvent normale.

D'autres os sont, en règle, très touchés : la lame quadrilatère, le rocher (absence de pneumatisation des mastoïdes), l'écaille de l'occipital sont atteints de façon quasi constante. Des incidences spéciales peuvent montrer le retré-

cissement des trous optiques.

- Les modifications de la voûte sont moins constantes. Il peut s'agir d'une simple densification ou, parfois, d'un épaississement avec oblitération du diploe. Signalons l'existence dans un cas d'une striation en "poil de brosse", comparable à ce que l'on peut voir dans certaines anémies hémolytiques génotypiques.

- Face

Absence de pneumatisation des sinus maxillaires, les arcades sourcillières sont nettement marquées, opaques, donnant l'image "du loup de Carnaval".

A noter un fait particulier : l'atteinte du maxillaire inférieur est plus souvent marquée dans les premiers mois que celle du maxillaire supérieur.

- Dents

Il existe une hypercalcification de l'émail des dents et des bourgeons dentaires, formant un liserai opaque, cerclant une image centrale plus claire.

b) Os longs

C'est à leur niveau que situe l'atteinte la plus caractéristique avec tous les signes précèdemment décrits, les plus touchés sont le fémur et l'humérus.

Quelques aspects sont plus particuliers au nourrisson: la gaîne osseuse périphérique d'origine périostée dont nous avons déjà parlé, il faut noter :

. un aspect souvent raccourci, renflé en massue à ses extrémités ;

. au niveau de la région diaphyso-épiphysaire, des images pommelées de densité irrégulière, formant un halo autour du cartilage de conjugaison, rappelant les zones d'ossification irrégulières, du rachitisme en voie de guérison.

. parfois, l'image de cône opaque à base métaphysaire se rejoint au centre de la diaphyse par leur pointe.

. Noyaux épiphysaires : donnent souvent une image de centre foncé, homogène, entourée d'une coque opaque floue, à contours irréguliers (Nieman)(44).

Dans la plupart des observations, il existe un retard d'apparition des points d'ossification (pas dans celle de Nieman (44).

. Chez l'enfant et l'adulte peuvent exister des atteintes partielles des os longs : dans ces cas, on note, en général, une atteinte plus marquée au niveau des métaphyses particulièrement les plus fertiles. (Extrémités distale du fémur, proximale de l'humérus et du tibia). On peut alors constater une atteinte élective d'une extrémité de l'os.

Signalons enfin des observations exceptionnelles d'atteinte fragmentaire de certains os, donnant des images densifiées homogènes uniques ou multiples (observation Denys 16). Le diagnostic d'ostéopétrose n'est possible que par un examen radiologique complet du squelette.

c) Colonne vertébrale

Les corps vertébraux peuvent être uniformément denses, formant un bloc opaque de face et de profil. L'opacité peut ne pas être totale, n'intéressant que les plateaux vertébraux supérieurs et inférieurs : vertèbre en "sandwich". La persistance des cônes membraneux antérieurs et postérieurs, donnent sur les clichés de profil les vertèbres en "diabolo". Des stries transversales peuvent réaliser un aspect feuilleté. Les arcs postérieurs et les apophyses peuvent être intéressés ou élargis.

d) Le bassin

Toujours touché chez le nourrisson, généralement dense, atteinte uniforme, homogène, au cours de l'évolution ; on verra apparaître des couches concentriques, parallèles à la crête iliaque. Lorsque l'atteinte est tardive, on peut observer un centre clair, entouré de strates concentriques et stries de raies longitudinales "aspect de coquille Saint-Jacques".

e) Carpe, tarse, métacarpe, métatarse et phalanges

Ce n'est que chez le grand enfant que l'on rencontre l'atteinte des noyaux du carpe et du tarse donnant des images "d'os dans un os" ou des images d'anneaux qui ont la même

signification que la striation métaphysaire des os longs ou l'atteinte en échelons des vertèbres permettant de suspecter la date de début du trouble osseux.

Au niveau des métacarpiens, métatarsiens, et phalanges, on note chez le nourrisson une opacité homogène faisant disparaître toute structure. Chez l'enfant ou l'adulte, l'opacité est souvent partielle, atteignant plus particulièrement les régions juxta épiphysaires donnant parfois une image en sablier.

g) Côtes

Leur ossification commence au deuxième mois de la vie foetale et leur atteinte est courte chez le nourrisson. Initialement, on retrouve les deux cônes siègeant sur toute la longueur avec leurs bases, répondant respectivement aux cartilages chondrocostal et costo-vertébral, leur sommet se projetant au niveau de la tubérosité costale postérieure.

Secondairement, elles peuvent présenter une gaîne claire péricostale, et des extrémités renflées en massue équivalant au clubing des os longs, souvent pris pour les extrémités antérieures pour des chapelets costaux. L'ensemble réalise l'aspect de sapin couvert de neige.

III - ETUDE BIOLOGIQUE

A - EXPLORATION HEMATOLOGIQUE

L'ostéopétrose constitutionnelle dans sa forme précoce peut réaliser chez le nourrisson un syndrome décrit par Von Jaksch, Hayem et Luzet, et qui associe une splénomégalie, une anémie avec érythroblastose, hyperleucocytose et myélémie, bref, une anémie pseudo-leucémique. Ce syndrome est retrouvé dans de nombreuses observations y compris la nôtre.

1 - L'hémogramme

a) L'anémie oscille d'abord autour de 2 à 3 millions, puis s'accentue progressivement et peut descendre au chiffre de 500.000 érythrocytes par mm3.

Elle s'accompagne toujours d'anisocytose, de poikitocytose, de polychromatophilie et d'une érythroblastose sanguine très importante allant de 25 à 240 érythroblastes

pour 100 leucocytes. La réticulocytose, chaque fois qu'elle a été recherchée, est aux environs de 10 %. C'est une anémie hypochrome, cette hypochromie initiale tend à se normaliser à mesure que le chiffre des globules rouges augmente. Le fer sérique est normal. On le retrouve élevé une fois dans une observation de Giraud (31) : 134 γ; à 200 γ; Niéman (44).

L'anémie a, comme caractère spécial retrouvé par tous les auteurs, d'être rebelle à toutes les thérapeutiques et de n'être que peu et passagèrement améliorée par les transfusions.

Pour certains, ces dernières seraient même nuisibles en supprimant l'anoxie,seul stimulant d'une hématopoèse déjà insuffisante. D'ailleurs, l'étude de l'effet des transfusions montre, après une brève correction initiale, un retour rapide au chiffre initial.

Un cas particulièrement typique rapporté par Le Van Tri (47) illustre ce fait. Il s'agit d'une enfant née en 1953 Le chiffre moyen de ses globules rouges diminue d'année en année. En 1965, il se situe autour de 500.000 avec Hb inférieure à 29, aucune thérapeutique n'étant susceptible de corriger cette dépression progressive de l'hématopoèse.

b) La lignée blanche est très perturbée autour de 15.000, mais cette leucocytose est non constante. Les mononucléaires représentent 50 % ; les granulocytes 50 %. Parmi ceux-ci, 35 % en moyenne sont des polynucléaires neutrophiles, les 15 % restant étant des formes jeunes.

Cette myélémie est toujours retrouvée associant à des degrès variables : myéloblastes, promyélocytes, myelocytes, métamyélocytes, mais on ne trouve jamais de formes anormales.

c) Plaquettes

Leur chiffre est toujours bas oscillant autour de 150.000. Des chiffres très bas sont parfois notés avec des troubles parallèles de la coagulation bien entendu.

2 - La moelle

Le myélogramme donne, en général, des résultats concordants : ou bien les ponctions sont blanches à plusieurs endroits différents, ou bien elles ramènent une moelle pauvre en normoblastes et en éléments granuleux avec, le plus souvent, des mégacaryocytes.

3 - Divers examens hématologiques

La résistance globulaire étudiée par plusieurs auteurs est diminuée (Colombo) (12) avec un début d'hémolyse à 5,5 en moyenne et même 6 au maximum pour Clément (10), au lieu de 4,8, chiffre normal. Ce caractère est retrouvé dans notre observation.

- La recherche d'agglutinine irrégulière a toujours été négative.

- La bilirubine libre ou conjuguée est autour de 4 à 5 mg, sauf dans une observation de Giraud où elle est à 12 mg pour une bilirubine totale de 27 mg.

Ces signes d'hémolyse sont notés dans notre observation.

- Le test de Combs est négatif.
- Le temps de saignement est rarement augmenté, le signe du lacet, le temps de coagulation est négatif ou normal.
- La vitesse de sédimentation est accélérée, même quand aucune cause infectieuse ou inflammatoire n'est décelée.

4 - Examens histologiques des organes hématopoètiques

_ Examen de la rate : après splénectomie ou par biopsie montre à la coupe un aspect homogène sans corpuscule de Malpighi avec une hématopoèse active, complète, dans laquelle les mégacaryocytes sont nombreux.

Des foyers analogues sont retrouvés au niveau du foie, Au niveau des ganglions on retrouve également des réactions de type myéloïde.

5 - Explorations isotopiques

a) L'étude de la durée de vie des hématies par le Cr 51 a permis à l'école suèdoise (Sjostand, Engfeldt, Zetterstrom, Sjolin) une étude comparative de la DV des GR.

1/2 DV de GR chez un sujet sain = 27,5 jours
1/2 DV de GR chez un sujet malade = 9,5 jours

1/2 DV de GR d'un sujet sain injecté à un sujet malade = 7,5 jours.

1/2 DV de GR d'un sujet malade injecté à un sujet sain = 27 jours.

Ces auteurs en déduisent que la diminution de DV des GR des sujets atteints d'ostéopétrose est lié à une hémolyse que les méthodes classiques ne permettent pas le plus souvent de déceler (la bilirubine libre n'augmente que si la destruction globulaire est quantitativement trois fois supérieure à l'hémolyse physiologique).

Le mécanisme extraglobulaire de cette hémolyse est démontré par la comparaison de la DV des hématies du malade et des hématies étrangères qui lui sont injectées.

Sjolin, à partir de ces données, pense que l'anémie de la maladie d'Albers-Schönberg qui s'accompagne fréquemment d'une thrombocytopénie sans que l'on puisse mettre en évidence des anticorps circulants, relève d'un hypersplénisme. Il fait réaliser chez quatre de ces malades une splénectomie;chez trois de ceux-ci, la DV des GR devient bien plus prolongée et la durée de vie des GR sains devient normale. Une anémie discrète avec réticulocytose va persister. Cet auteur rattache la réticulocytose résiduelle à un passage précoce dans le sang d'éléments d'origine extramédullaire. L'anémie résiduelle à la persistance de rate surnuméraire et du tissu réticulo endothélial qui possède une activité hémolytique, mais aussi à la suppression de l'hématopoède splénique.

Cette étude relance donc avec des arguments précis l'hypothèse de l'origine hémolytique de l'anémie déjà soulevée par Franck en 1931, mais pose également le problème de l'érythropoèse de suppléance.

b) Utilisant la technique décrite par Geuff, Henessy, Austin, Gracia, Roberts et Laurence, technique d'injection IV de Fe 59 pour étudier le métabolisme du Fe, Sjolin constate un certain nombre de faits très particuliers :

- la vitesse de disparition du radio-fer introduit dans le plasma est augmentée.

- Le taux d'utilisation du fer pour la production globulaire est abaissée de 30 à 50 % (normal entre 75 et 90 %).

Ces faits ne peuvent être expliqués par des fuites hémorragiques ; elles suggèrent un stockage important et une mobilisation plus lente du fer. L'étude de la fixation

du fer 59 au niveau des os érythropoètiques et des organes de réserve allait confirmer le siège hépatosplénique de ce stockage déjà connu, grâce à l'histologie. La fixation la plus importante qui, normalement, a lieu au niveau de la moelle osseuse est maximum dans la maladie d'Albers-Schönberg au niveau de la rate, à un degrè moindre au niveau du foie et à un taux très bas dans la moelle osseuse.

De plus, la radioactivité persiste de façon prolongée au niveau de œs organes. Le taux de fixation de fer étant proportionnel à l'érythropoèse, on peut admettre même, en tenant compte que le débit sanguin splénique est certaienement augmenté et que cet organe est le siège d'une hémolyse intense, que la rate présente une fonction d'érythropoèse compensatrice.

c) L'épreuve de captation splénique du radiochrome dans les anémies hémolytiques de l'enfant a été étudiée par Giraud et Coll. (32).

Cette exploration donne des renseignements précieux dans l'étude de l'anémie de nature hémolytique certaine ou présumée.

Il est possible, grâce à cet isotope, d'avoir des indications sur le siège de l'hyper-hémolyse. Lorsque la séquestration du radiochrome se fait avec électivité dans la région splénique, on peut considérer que la rate du malade est une rate hémolytique et en préconiser l'ablation. Giraud fit une étude chez six enfants dans un premier groupe dont un enfant est atteint de la maladie d'Albers-Schönberg et constata une légère augmentation de la captation splénique, alors que l'anémie présentait un caractère hémolytique net affirmé par une diminution de la durée de vie apparente des hématies.

Cette exploration permet de conclure que la sequestration splénique est un argument de valeur en faveur de la splénectomie sans qu'on puisse affirmer avec certitude le résultat bénéfique de l'intervention.

Par contre, l'absence de squestration au cours d'une anémie hémolytique permet avec certitude de déconseiller la splénectomie

B - EXPLORATION DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE ET DE L'HYDROXYPROLINE

La fixation accrue du Ca dans l'os ostéopétreux a motivé de nombreux travaux portant sur le métabolisme phosphocalcique.

1 - Exploration statique

a) La calcémie dans une grande majorité des cas varie entre les limites physiologiques (2/3 pour Mariani).

- une hypercalcémie inférieure à 110 mg a été signalée, mais s'observe en cas de remaniement osseux évident, objectivée par des stries claires nettes déterminant une mobilisation calcique élevée.

- Dans la forme du nourrisson qui répond à la forme maligne de la maladie, sauf à la phase de régression :

Knéal de Saute	3 mois 1/2	120 mg
. Thomson	5 mois	118 mg
. Fairbank	19 mois	135 mg

- Chez l'enfant plus grand, le nombre d'observations est plus grand :

. Brech	3 ans 1/2	184 mg
. Pounders	3 ans 1/2	144 mg
. Fairbank	6 ans	128 mg.

- Il en est de même chez l'adolescent et l'adulte :

. Portier	26 ans	113 mg.

- Hypocalcémie plus fréquente chez le nourrisson peut s'accompagner de crise de tétanie ou de rachitisme.

. Paupe	4 mois	77 mg
. Engfeld	7 semaines	73 mg
. Giraud	4 mois 1/2	56 mg.

b) La phosphorémie normale dans la majorité des cas : L'hypo-phosphorémie s'observe dans certains cas de nourrisson :

. Paupe	4 mois	18 mg
. d'Oelnitz	9 mois	22 mg
. Pincus	16 mois	24 mg
. Back	15 mois	20 mg
. Sjolin	1 mois 1/2	24 mg
. Giraud	4 mois 1/2	26 mg.

Elle est souvent associée à une hypocalcémie discrète et à des signes cliniques et radiologiques de rachitisme.

- Hyper Phosphorémie a également été retrouvée

. Thompson	5 semaines	62 mg
. Patricia	Nouveau-né	64 mg
. Crant Norrow	2 mois 1/2	68 mg
. Mariani	10 mois	65 mg
. Zeilthrofer	2 mois 1/2	52 mg

c) Les phosphatases alcalines sont le plus souvent normales et peuvent être augmentées en cas de rachitisme associé.

d) La calciurie et la phosphaturie Ca ü dans les limites de la normale. Phosphaturie souvent comprise dans les limites physiologiques variant considérablement avec l'apport alimentaire, on ne peut en tenir compte qu'au cours d'un bilan phosphaté.

e) L'élimination urinaire d'hydroxyproline est à la limite de la normale (celle-ci témoigne de la résorption osseuse).

2 - Bilan phosphocalcique

Il a été réalisé de façon parfois très complète. Dans l'ensemble, le bilan est toujours positif, mais la rétention calcique peu élevée, quelquefois est importante.

Lièvre, chez un sujet de 27 ans, trouve une balance fortement positive, pour un apport calcique quotidien de 1 gr. pendant une semaine ; cet auteur trouve une calciurie de 189 mg et une excrétion fécale de 105 mg.

Nous avons établi chez notre malade un BPC sur trois jours qui nous a permis de retrouver :

. la diminution de l'élimination urinaire du calcium et . l'augmentation de l'absorption digestive

signalées par de nombreux auteurs.

NOrmalement, il existe une relation linéaire entre la quantité du calcium endogène fécal Vg et la quantité du calcium absorbé Va qui est :

$$Vf = 0{,}232\ Va + 42 \text{ (unité mg/jour)}.$$

Dans notre observation, l'excrétion fécale est de 40 au lieu de 8o ce qui signifie une diminution de l'excrétion du calcium endogène Vf, par rapport à l'absorption au cours de la digestion Va. D'où bilan positif.

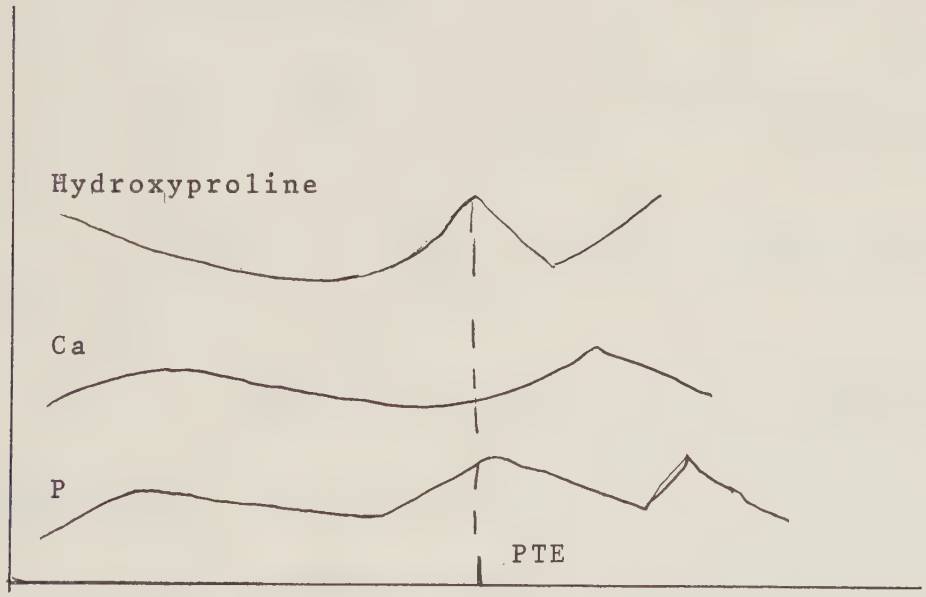
Cependant, la réponse à l'extrait parathyroïdien est variable dans les cas relatés dans la littérature. Certains auteurs ont dit qu'il n'y avait pas de réponse quand l'hormone était injectée. Pincus et Al. ont trouvé une réponse insuffisante.

D'autres ont trouvé des taux normaux et ont conclu qu'il s'agissait d'une rémission de la maladie.

Dent avait trouvé que l'hypocalcémie induite par besoin de phosphate répondait à l'extrait parathyroïdien.

De plus, la plupart des expériences avaient été faites chez de jeunes enfants, et la présence de rachitisme était responsable du manque de réponse.

Récemment, J. Conrad (11) a fait une étude du BPC chez un homme de 54 ans et un autre de 15 ans. Aucune balance ne s'est révélée anormale.



Ce schéma suggèrerait que PTE augmente la résorption osseuse chez ces malades.

3 - Exploration dynamique

Elle n'est réalisée que dans un petit nombre d'observations.

Chevalier et Coll., chez un malade de 50 ans où l'exploration phosphocalcique statique montrait l'existence d'une hypophosphorémie, ont réalisé :

a) Hypercalciurie provoquée : 73 % du calcium éliminé par voie rénale. Ceci témoigne du manque d'acidité du squelette pour les sels calciques, comme si le tissu osseux en était staturé.

b) Test de la Prédnisone : augmentation de la calcémie de 146 mg par 24 heures. Réponse de type ostéoporotique.

c) Test au phytate de Na : qui entraîne une baisse de 30 % de la calciurie en faveur d'une hypérostéolyse.

d) Un test prolongé au calciférol : détermine une augmentation de la phosphorémie, pas de modification de la calcémie, ni de la calciurie comme cela s'observe dans les ostéomalacies.

Grant Morrow (43) fit plus récemment une exploration dynamique chez un nourrisson. Les investigations étaient réparties en trois périodes :

. 1ère période : âge : ..... 5 à 7 mois 1/2
Dose de calcium : .. 43 à 58 mg/kg/jour
P : ..... 34 à 45 mg/kg/jour

. 2ème période : âge : ..... 7 mois 1/2 à 8 mois
Dose de calcium : .. 7 à 12 mg/kg/jour

. 3ème période : âge : ..... 9 mois 1/2 à 10 mois
Dose de calcium : .. 0,9 à 1,8 mg/kg/jour

I - TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS

ERIODE	TRAITEMENT	CALCIUM	PHOSPHORE
REMIERE	Témoin	92 - 96	42 - 68
	Vitamine D	92 - 98	47 - 63
	Vitamine D + PTH	I04 - 112	38 - 4I
	Vitamine D + PTH + phytate	87 - 95	4I - 5I
	Vitamine A + phytate	82 - 92	30 - 33
	Héparine + phytate	84	33
EUXIEME	Témoin	80 - 81	26 - 22
	PTH	89 - 9I	I9 - I9
ROISIEME	Prédnisone + Testostérone	68 - 73	24 - I8
	Prédnisone + testostérone + héparin	76 - 86	I7 - NE

Comme on peut le voir sur le tableau ci-dessus, les valeurs de la calcémie et de la phosphorémie restèrent relativement stables pendant la première période à deux exceptions.

1. Quand la PTH fut ajoutée au régime, en même temps que le dihydrotachystérol, le calcium s'éleva à un maximum de 11,2 mg/100 cc. Ceci en faveur d'une absorption intestinale. Il y a donc une réponse gastro intestinale normale dans l'ostéopétrose.

2. L'autre exception pendant le traitement à vitamineA.
Toutefois, ces valeurs diminuées le resteront, même après arrêt de la vitamine A.

Pendant la période 2, le calcium augmente et le P diminue légèrement avec PTH.

Pendant la période 3, après une restriction calcique plus prolongée, la calcémie diminue de 6,8 mg/100 cc avec un phosphore de 2,4 mg/100 cc.

Avec l'héparine, le calcium monte à 8,6 mg/100 cc.

2 - TOTAL HYDROXYPROLINE EXCRETION

TRAITEMENT SPECIFIQUE	REGIME	HYDROXYPROLINE	EXCRETION TOTALE MG/DAY
Témoin	Lait Prise de Ca modérée	0	18,5
Vitamine D	"	0	19,5
Vitamine D + PTH	"	0	28,8
Vitamine D + PTH + phytate	"	0	21,0
Vitamine A + phytate	"	0	28,1
Héjarin IV	"	0	28,1

L'hydroxyproline a été dosée à cause de la corrélation directe entre le métabolisme osseux et l'excrétion urinaire. L'excrétion de ce corps ne change pas de façon significative pendant la période 1. Les données des périodes 2 et 3 ne peuvent être évaluées étant donné que la nourriture de base contenait de grandes quantités d'hydroxyproline.

LE ROLE DES PARATHYROIDES EST PEU IMPORTANT DANS LA PATHOGENIE DE LA MALADIE D'Albers-Schönberg.

4 - Exploration par le calcium radioactif

Elle a été réalisée dans de rare cas. Il s'agit, pour la plupart, de sujets adultes.

Nous n'avons pu le faire dans notre cas.

AUTEURS	FONDS Ca	ABSORPTION INTESTINALE	OSTEOLYSE OSSEUSE	FIXATION	BILAN
Résultats normaux	6.000 mg	30 à 50 % 300 à 500 mg	900 à 1100	900	≠ 0
Chevalier	5.600 mg	42 % 393 mg	838	918	+ 80
Lièvre	6.200 mg	66 % 662 mg	142	510	+368

Le malade de Chevalier a un bilan positif à plus de 80 mg, ce qui est sensiblement normal, traduisant un manque d'avidité de l'os pour le calcium. Il s'agit donc d'une ostéopétrose en phase non évolutive. Le sujet de Lièvre est, au contraire, avide de calcium, l'absorption intestinale est élevée et l'ostéolyse est faible, d'où enrichissement continu de l'os. Même sous corticothérapie, le bilan demeure positif, mais à plus de 53 mg, au lieu de 368 mg. Plus récemment, J. CONRAD (11) fit des études du calcium chez trois malades. Chacun reçut 15 unités de calcium IV, l'activité spécifique du calcium est suivie pendant 6 jours. En plus, les urines et pertes furent collectées et comptées. Les résultats sont relevés sur un tableau.

Suivant la méthode de Heaney et al, la valeur de "A" est de : 4,8 mg/Kg/24 heures.

TAUX DE FIXATION OSSEUSE (A) CALCULE CHEZ TROIS MALADES AVEC USAGE DE CALCIUM

Sujets	Age	Sexe	A
- TR.....	I5 ans	masculin	25,4
- Be H	54 ans	féminin	11,5
- Ba II	I9 ans	féminin	13,0

A est donc élevé : dans ostéopétrose, il y a une augmentation de la fixation du calcium au niveau de l'os.

5 - Densité osseuse

Une biopsie a été faite par Conrad chez deux malades (11); il constate une densité basse avec augmentation d'eau et diminution du matériel organique et minéral. La chimie a montré un rapport phosphocalcique normal. Dans certains cas, la densité est élevée : étude "X ray. diffraction" faite par Engfeldt et Coll. sur une enfant et a montré un taux normal d'hydroxyapatite.

CONCLUSION :

L'étude métabolique suggère un renouvellement osseux normal ou augmenté (calcium et hydroxyapatite le vérifie). La

réponse à PTH est normale. Aucun trouble réel du métabolisme n'a été retrouvé. On met en cause la thyrocalcitonin (Dent). Chez les oiseaux, cette hormone est responsable d'ostéopétrose (voir pathogènie).

C - EXPLORATION DES DIVERS METABOLISMES

Elle a été réalisée dans la maladie d'Albers-Schönberg. Ces divers examens se sont révélés normaux sans grand intérêt. Il faut signaler seulement l'augmentation du taux des phosphatases acides. Ensign, en 1947, rapporte un cas avec taux élevé, Czitober relate trois cas ; Conrad (11), sur 11 cas, de formes dominantes, 10 ont un taux de phosphatase acide élevées.

Cette augmentation des P acides est constatée aussi chez le malade de Morrow (43), Farber (24).

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS D'OSTEOPETROSE RETROUVEES DANS LA LITTERATURE

(voir au verso)

-=-=-=-=-=-=-=-

AUTEURS	AGE	CONSAN-GUINITE	SIGNES	B P C	BIOLOGIE	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
Mc CUNE I934	5 m		S. cliniques et radiologiques de rachitisme	80 35	Phosphaturie ↑	
KRAMER I939	3 m		Rachitisme vitamino résistant	88 3I 23 UB	Phosphaturie ↑	
BOEHNAHE	3 m	+	Rachisitme	83 36 23	Hyperaminoacidurie	
I95I	3 m	+	Rachitisme	83 36 23	Aminoacidurie N	
PINCUS I947	I6 m		Peu de différence avec rachitisme	85 24 20 B	Hyperphosphaturie	
cas 2		+				
CADY-GRANGE I95I	5 ans		PC↑, anémie - mauvaise implantation dentaire - assymétrie faciale - atrophie optique - D. osseuse coxofémorale droite	N N N	Rx mère enceinte permet diagnostic NFS normale	
KASZUBSKA	3 m		Rachitisme			
KNEAL et coll I95I	3ml/2		Hydrocéphalie			
CLEMENT I957	5 m		PC ↑ volume, atrophie optique, défaut minéralisation émail, Adénosplénohépatomégalie		Leucocytose 32 000 67% Lympho-résistance glob↓-Bil ind↑	Histo. ganglionnaire rappelle la malad. de Hodgkin
MOULEDOUX I958	7 m		Rachitisme +	I00 40		
ENELL et coll I958	I2 m		Hydrocéphalie			
BACH I958	I5 m		Rachitisme	I06 20 48	Charge en vit. C en faveur scorbut.	
ENGFELD I960	7 sem		Rachitisme	73 4I 30		
ZEILTHOFER I963	2ml/2		S. Rx de Rachitisme Résistance à vit. D	80 52 32	Hyperaminoacidurie	Aspect histologique de rachitisme
KLINTWORTH I963	I4 m		Paralysie faciale G., A 2 ans surdité, céphalée frontale, dysarthrie, syndactilie entre 2e et 3e orteil			
	23 ans		Atrophie optique bilat. surdité, intelligence normale, abolition cornéen., syndachilie main et pied			
	9 ans		Céphalée occipitale Dt, acuité auditive-syndachilie orteil-névralgie faciale-tr.parole-atrophie optique			
	29 ans		Fusion index et majeur, surdité, paralysie faciale			
	6 ans		Céphalomégalie, troubles vision et audition			
PORTIER et al I957	26 ans		Débilité mentale, petite taille, trapu, crâne massif, dysmorphie osseuse	II3 40 39	BW+Alcoolisme FO: retrécissement champ visuel	
DECHAUME I958	46 ans	+	Fractures nb, Pied bot, strabisme, ostéomyélite mach.sup., genu valgum, troubles sensoriels	Normal	Pas d'anémie imp.	
	39 ans	+	Pied bot, strabisme Dt, petite taille, MI droit raccourci	Normal	Pas d'anémie imp.	
GERARD LEFEVRE I952	II m	+	Hypotrophie. nystagmus. .anémie, gros foie, convulsions, retard psychomoteur, crise douloureuse abd., splénomégalie	II0 I30 5,8	fragilité globulaire B.Ind I8 mg, splénogramme=réaction érythroblastique jeune Hépatogramme PBF = hépatopoèse	Greffe osseuse splénectomie
GIRAUD I964	4ml/2		Rachitisme	56 26 32		Autopsie : épaississement table ext. Nb ocytes, réaction ostéLigne d'apposition mentique
	2ml/2		Rachitisme vitamino résistant	87 36 23	Aminoacidurie normale	
NEIMANN	3 m		Syndrome de Von Jacl Luzet, augmentation du PC	83 33 39	Fer sérique 200 γ %	
I964	3 m	+	Augmentation du périmètre crânien	83 33 32		
DENT I965	3 m		Tétanie suite à régime sans calcium, retard psychomoteur , Hydrocéphalie	85 23 25 B	Pas d'hyperaminoacidurie	
MARIANI I964	4ml/2	+	PC augmente, pâleur, Manif neurosens, torpeur, nystagmus, ambliopie, hépatosplénomégalie	56 26 32	FO: atrophie optique en voie d'installation EEG: atrophie	Autopsie: foyer suppratif cérébral sans hcéphalie évidente einfarctus rénal
	5 sem	+	Hypotrophie, manif neurosensoriel, abattement exophtalmie bilatérale, chapelet costal, pâleur, hépatosplénomégalie	70 46 30	Ponction moelle impossible	
	I0 m		Anémie - HSD bilatéral - Hépatosplénomégalie	80 65		Autopsie rate présente une réaction myéloï
D'OELNITZ I964	9 m		Signes neurologiques - signes cliniques et radiologiques rachitisme	80 22 I4,3	Hyperaminoacidurie résistance globulaire augm-EGG: ↑ syst vent, atrophie corticale	DCD par hématome sous dural
MEZARD I960	5 jou		Retard SP, paires crâniennes atteintes	78 N		
VIALATTE I965	5 m		Retard SP, rachitisme répond à vitamine D anémie Von Jack Luzet		↓ résist. globulaire fer sérique normal	

QUET 66	2 ans	+	Retard SP, moteur, genu valgum, récurvatum, atrophie optique, aspect de old Lady	89 20 4	fer sérique I34 ♂	survie prolongée II ans.autopsie: adénopathie + aspect myéloïde
INI I966	3 m 1 m		Trois fractures ; rachitisme, anémie Von Jack Luzet Rachitisme-like	85 34 22,8 85 3I 3I,5		
OMBI I967	4 m	+	Crises hémolytiques tous les I5 jours	90,5 32 37,2	↓ résist. globulaire ↓ résist.osmotique	
PE I967	4 m		Retard SP, rachitisme clinique et radiologique vitamino résistant, syndrome de Von Jack Luzet, obstruction nasale	77 I8 62	réticuloytose I3%	
ROW I967	2ml/2		Bronchite - cécité	92 68	exploration dynamique du métab. P.Ca	autopsie:S.ostéo-pétrose - HSD
RNIER I967	3 m		Cécité, syndrome Von Jack Luzet, Purpura			
RRIAUX 967	1ml/2 3 m	+ +	Retard SP-hypotonie,cécité,acuité auditive,↓ ostéite max.sup. HSC-gingivorragi.genu valgum phlegmon périorbitaire Dt.Retard psychomoteur Même tableau sauf ostéite, retard langage, syndrome Von Jack Luzet		EEG:souffrance cérébrale prédominance post	
TID I968	NN	+	PC augmenté de volume,hydrocéphalie,convulsion, cécité à 9 mois,rachitisme	70 64 30		DCD à IO mois de broncho-pneumopathie
ASINI 968	8 m	+	Convulsions	IOO 36 53	BW-sidérémie I50 ♂ résist.glob.norm.	
AND 958	7jours 2ans 3 m	+ + +	Convulsions,atrophie optique bil.,fracture PC augmenté,surdité,atrophie bilatérale,retard SP Ext. courte,PC augmenté	 IO5 44 I4KA Normal		
MPSON	5sem 3ml/2	+	Trapu,jambes arquées,ostéomyélite max.inf atrophie optique,paralysie faciale bilatérale nystagmus Cécité,trouble digestif,Von Jack Luzet	9I 62 I6 90 32 74	Epreuve au Or en faveur hypersplénisme hémolyse persistante malgré splénectomie	autopsie:ostéopétrose+ostéomyélite+ septicémie,abcès mult. hémorragie sous périostée
ENYS et BAULT 955	9ans IOans I8 m	+ + +	Anémie.Hépatosplénomégalie,tubérosité pariétale dyplec=épais.Absence modelage fémur,mouchetture au niveau métaphyse distale,ostéochondrite vertébrale M.tableau,hyperostose corticale fémur,tibia massif, image claire au niveau extrémité distale humérus Anémie,HSMG,Coxavara,image de périostite feuilletée au niveau diaphyse,pas de corticale apparente,ext.distale larges et massive,zone arrondie au niveau chaque os iliaque,vertèbre lomb. opaque,épaississement frontal et pariétal	N N 2,5 UB	Réticulocytose 60% Résist.glob.norm. bil.normale - leucopénie - moelle blanche S du lacet +; BW - même tableau	
LUI et Cie I96I	2 m		Micropolyadénopathies Gastro-entérite Hépatosplénomégalie	99 33 27,8 KA	BW(-)réaction leucémoïde,type myéloïque + anémie.FO normal	biopsie foie:foyer hépatopoese extramédull. spémogramme adénogramme
ER I965	3sem	+	Irritable,à 6 mois pâleur,à 7 mois S.majorés,jambes tordues,hydrocéphalie-hépatosplénomégalie		Phosph.acide augmente anormalement	
LIN I958	6sem IOans 4 m 6 m		Exophtalmie convulsions cédant à la calcithérapie - hépatosplénomégalie Anémie,ostéomyélite maxillaire droit Atrophie optique,,paresie facial G,surdité,genu valgum,exophtal.,nystagmus,HSMG,exophtalmie Pâleur, HC 56 cm, genu valgum, HSMG	73 24 48	 fer sérique I44 ♂	Splénectomie,mort par thrombose du sinus longitudinal droit Méningite à staphilo. Splénectomie-Infarctus partiel splénique Rate surnuméraire
KEITH 968	NN		Infection respiratoire néo natale:hépatosplénomégalie,H.cutané et petechies-Traitement par régime sans calcium	68 42 I6,9 KA	Pas d'aminoacidurie	Splénectomie.DCD à 3 mois par septicémie. Autopsie;yeux macro: Ras-micro lésion ≡ à avitaminose A
SSELMAN I966	2 m		Anémie, à 3 ans atrophie optic bilatérale.dacryocystis exophtalmie-nystagmus,paralysie F-hépatosplénomégalie			Splénectomie rémission 9 mois
AWLA I963	8ml/2 grossesse		Diagnostic radiologique d'ostéopétrose hydrocéphalée		BW (-)	A l'accouchement par siège, fracture fémur

- C H A P I T R E V -

- FORMES ASSOCIEES -

I - AVEC RACHITISME

L'association d'une forme précoce à un rachitisme n'est par contre mentionnée que dans un petit nombre d'observations. Une telle constatation, loin de simplifier le problème pathologique, y apporte un nouvel élément assez paradoxal de complexité. Il est permis de se demander en présence de cette association s'il s'agit de la réunion fortuite de deux entités indépendantes ayant le caractère propre à chacune des deux maladies (vrai rachitisme, plus vrai ostéopétrose), si l'une des deux,notamment le rachitisme, ne se présente pas sous une forme atypique (vrai ostéopétrose plus pseudo-rachitisme, cas de Patricia), ou, enfin, si l'association des deux ne constitue pas une entité particulière en marge à la fois du rachitisme et de l'ostéopétrose.

Quelques travaux, tels que ceux de Machacek font état de la possibilité d'anomalie de type rachitique.

- Lièvre parle d'anomalies radiologiques et surtout biologiques, analogues à celles relevées au cours du rachitis me mais les estime exceptionnelles dans les formes précoces.

- Giraud (31), par contre, pense que les manifestations cliniques de rachitisme sont fréquemment signalées dans l'ostéopétrose maligne.

En reprenant les cas de la littérature, l'existence d'un rachitisme ne se retrouve clairement exprimée que dans une dizaine d'observations environ, avec radiologie et biologie. Le fait que le rachitisme ne soit pas évident dans ces observations peut trouver un exemple simple : les faits cliniques et expérimentaux ont bien montré que le rachitisme s'extériorisait en partie au moins, par suite de la croissance rapide des premiers mois, ce qui paraît peu compatible avec l'extrême ralentissement de croissance qui caractèrise l'ostéopétrose dans sa forme précoce maligne. (Cf. tableaux 1 et 2)

- Tableau I -

Observations de la littérature mentionnant l'existence d'un rachitisme

eurs	Age	Rachitisme	Ca P P alc	Particularités
UNE I934	5 mois	Chapelet costal, bourrelets épiphysaires, aspect dentelé et clair des métaphyses, double contour diaphysaire.	80 35	Vitamino résistant phosphaturie augmentée.
S I947	2 mois 1/2	crâniotabes, chapelet costal	84 24 I0,8	3 m trait correction troubles phosphocalcique
ER I947 INCUS	3 mois 1/2	Nouures épiphysaires	81 38 23 UB	Rachitisme vitamino-résistant-hyperphosphaturie.
CHENMANN 948	14 mois	Rachitisme	80 45 I0	Tétanie; + rachitisme
NCHE 951	3 mois 3 mois	Rachitisme non détaillé	83 36 83 36	Hyperamino-aciduria normale.
JBSKA 958	3 mois	Rachitisme non détaillé		
EDOUS	7 mois	Jambes arquées, déformations diaphysaires. Nouures diaphysaires	100 40	
THOFER 963	2 mois 1/2	Chapelet costal. Signes radiologiques de rachitisme, réaction périostée, résistance à la vit.D	80 52 32 UKA	Hyperaminoacidurie, aspect histologique de rachitisme.

- Tableau I - (Suite)

bservations de la littérature mentionnant l'existence d'un rachitisme

Auteurs	Age	Rachitisme	Ca P P alc	Particularités
RAUD	4 mois 1/2	chapelet costal double contour diaphysaire, aspect frangé et en cupule des métaphyses	56 26 32 UB	autopsie : épaississement tables ext. nombreux ostéocytes, réactions ostéoblastiques, ligne d'apposition cémentique
	2 mois 1/2	Chapelet costal assymétrique, double contour diaphysaire, aspect frangé et en cupule de métaphyse pas de régression en vit. D.	70 43 30 UB	vitamino-résistant.
ALATTE 1965	5 mois	Rachitisme		vitamino-sensible.
SINI 1966	3 mois	Epiphyses déchiquetées, aspect de type rachitique, liserai périosté épais. renflement des ext. costales chapelet costal.	85 34 22,8 UB	amino-acidurie diminuée.
PE 1967	4 mois	chapelet costal, bourrelet épiphysaire, métaphyses élargies, irrégulières, mal limitées. Extrémités ant. des côtes élargies cupuliformes.	77 18 3I KA	vitamino résistant, aspect histo. de rachitisme.
ELNITZ 964	9 mois	S. radiologiques de rachitisme.	80 22 I4,3	hyperamino-audurie

TABLEAU 2

servations comportant des signes radiologiques ou biologique analogues à ceux du rachitisme.

AUTEURS	AGE	RACHITISME	Ca P P Alc	PARTICU-LARITES
INCUS 1947	16 mois 1/2	Pas de syndrome clinique et radiologique de rachitisme	85 24 20,8	Hyperphosphaturie.
UNDAL 1951 (cas n° 1)	2 mois 1/2	Pas de rachitisme.	Bas Bas élevée	
ACH 1958	15 mois	Signes radiologiques minimes, réaction périostée.	106 20 48 UKA	Charge en vitamine C en faveur du scorbut
JOLIN 1959	1 mois 1/2	Rachitisme non mentionné mais convulsions cédant à la calcithérapie	86 24	
NGFELDT 1960	7 semaines	S. analogues à ceux du rachitisme, élargissement des métaphyses, irrégularité des contours.	73 41 30 UB	Pas de signes de rachitisme à l'autopsie.
EIMANN 1964	3 mois	rachitisme non évoqué.	83 33 39 UKA	
ENT 1965	3 mois	crise de tétanie par suite d'un régime sans calcium.	85 23 25,8	
ARIANI 1964	10 mois	pas de signes cliniques	80 65	
RSINI 1966	1 mois	Elargissement des épiphyses dont l'extrémité est déchirquetée mais le diagnostic de rachitisme non admis.		
ATRICIA A 1968	nouveau-né	pas de rachitisme franc	70 64 30	décès à 10 mois.

J. Paupe et al. (49) à propos d'un cas d'ostéopétrose avec rachitisme et étude anatomopathologique (nourrisson de 4 mois avec signes cliniques, radiologiques et biologiques, histologiques de rachitisme) conclut :

- Le rachitisme est certainement moins exceptionnel que ne le laisse entrevoir la littérature consacrée aux cas de forme maligne d'ostéopétrose.

- deux raisons peuvent, sans doute, expliquer qu'il puisse être méconnu : sa précocité certaine (entre 3 et 7 mois) d'une part, et d'autre part, sa tendance à l'amélioration spontanée. Cette amélioration est probablement liée au ralentissement important de la croissance staturale due à l'ostéopétrose (Picus). Le rachitisme ne peut se développer et évoluer que sur un organisme en croissance rapide.

Tout ralentissement de cette dernière, qu'il soit physiologique ou pathologique, atténue les manifestations habituelles du rachitisme.

- Le dernier point qui mérite d'être souligné est l'apparition de ce rachitisme précoce et important, malgré une prophylaxie correcte (cas de Paupe,)(49). On peut se demander s'il ne s'agit pas là d'une forme très particulière de vitamino-résistance relative (Mc Cune, Giraud (31), Paupe)(49) liée au fait que la vitamine D ne peut sans doute exercer la plénitude de son action sur un os normal. La vitamine D agit normalement sur les mouvements du calcium osseux, aussi bien dans le sens de l'apport que dans celui de la mobilisation. Il n'est pas illogique de penser que l'absence de toute résorption osseuse puisse constituer un obstacle aux effets de la vitamine D administrée aux doses prophylactiques.

- Les constatations histologiques, les altérations plaident dans le même sens, en montrant que malgré la maladie génétique primitive (ostéopétrose), l'os métaphysaire est capable de répondre commme un os normal à un déséquilibre vitamino-calcique peut-être engendré ou favorisé par la maladie primitive.

Les altérations structurales des territoires métaphysaires et du cartilage de croissance sont identiques à celles observées dans le rachitisme commun. Les différences morphologiques sont minimes.

II - OSTEOPETROSE ET HYDROCEPHALIE

L'association à ces troubles généraux d'un crâne volumineux évoque l'hydrocéphalie.

De fait, Mc Cune et Bradley en 1934 admettent que celle-ci est de règle dans l'ostéopétrose de la première enfance. Mais l'analyse des observations amène à douter de l'existence de cette hydrocéphalie au cours de l'ostéopétrose.

AUTEURS		AGE	PC
Mac Cune et Bradley	1934	5 mois	41 cm
Cady et Grange	1951	5 ans	crâne augmenté de volume
Nancy	1942	17 mois	48 cm
Péhu Policart	1931	27 mois	crâne augmenté de volume
Lefèvre et Coll.	1952	11 mois	43 cm
Clément et Coll.	1957	5 mois	39 cm
Quersin	1952	2 ans	49 cm
Mouledous	1958	17 mois	49,5 cm
Knéal et Coll.	1951	3 mois 1/2	hydrocéphalie
Enell et Coll.	1958	15 mois	P C augmenté
Sjolin	1959	6 mois	56cm
Tips et Coll.	1962	6 mois	43,5 cm
Colloridi et Borra	1962	14 mois	48 cm
Niémann et Coll.	1963	10 mois 1/2	45 cm
	1963	5 mois 1/2	41 cm
Chawla	1963	In utero	hydrocéphalie
Patricia A.	1968	nouveau-né	hydrocéphalie
Anand	1967	2 ans	augmentation de PC
		3 mois	augmentation de PC
Mariani	1964	4 mois 1/2	augmentation de PC
		10 mois	49 cm
Observations personnelles	1970	8 mois	47 cm

IV - A DES MALFORMATIONS

Diverses malformations ont été retrouvées associées à la maladie d'Albers-Schönberg. Parmi les plus fréquentes, citons :

- Spondylolyse avec spondylolesthésis de L_5
Elle est signalée chez trois membres d'une même fratrie. Le 4ème est indemne de toute tare héréditaire.

Une spondylolyse isolée de L_5 est rapportée par Grepl ;

- Dystose cléido-crânienne dans six cas (Giaccai, Gregers, Velleder, Seigman).

- Un syndactylisme atteint tous les membres d'une famille présentant une maladie d'Albers-Schönberg (Higinbothaum Truswell, Gordon (35).

- Un pied bot est retrouvé chez trois sujets sur 12 d'une famille,étudié par Lièvre, ainsi qu'un cas de brachymétacarpie est retrouvé chez les deux malades de Dechaume (15). Takats a rapporté de même une brachydactylie.

- Un léontiasis osséa a été observé par Lièvre chez un enfant de 8 ans. Le même auteur rapporte un cas décrit par Octavio de Souza. On peut donc admettre la transmission dans certains cas d'une tare héréditaire associée à l'ostéopétrose, l'origine génétique n'étant pas commune.

- Enfin, nous n'ignorons pas les autres associations (coxa vara coxa valga, albinisme).

- C H A P I T R E VI -

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La persistance des vestiges des différentes étapes de l'ossification embryonnaire, le défaut de réorganisation structurale, par déficience des processus ostéoclassiques définissent la maladie d'Albers-Schönberg. Il y a un décalage entre l'âge réel du sujet et l'âge ostéogénique. L'importance de ce décalage est inversement proportionnel à l'importance de la résorption osseuse qui assure, nous l'avons déjà vu sur le plan clinique, la gravité et la bénignité de la maladie.

I - DONNEES EMBRYO-HISTOLOGIQUES

Les os sont précédés de modèles cartilagineux ou conjonctifs de dimensions réduites. Le tissu osseux apparaît à l'intérieur du modèle en même temps que celui-ci s'accroît. Quelque soit le mode d'édification, la substance osseuse est un perpétuel remaniement, à peine formée en un point, elle s'évanouit pour se reconstituer plus loin (Policard), c'est la variation modelante de Hunter.

1 - L'ossification conjonctive ou membraneuse

L'os, précédé d'un modèle membraneux, constitué par du tissu conjonctif à gros faisceaux fibreux, se forme par métaplasie sans intermédiaire cartilagineux.

Au siège du futur point d'ossification, le tissu conjonctif se condense, puis apparaissent des ostéoblastes et la substance pré-osseuse qui se calcifie. Les travées osseuses formées, rayonnent à partir du centre d'ossification en progressant excentriquement.

A la naissance, l'os est constitué par du tissu osseux primitif qui va se transformer progressivement en tissu

lamellaire avec, par exemple, pour les os de la voûte du crâne une table interne, externe et un diploë. L'apport d'os compact s'accompagne d'une résorption, qui permet l'élargissement de la voûte médullaire au fur et à mesure que l'os s'épaissit.

2 - L'ossification endochondrale des os longs

Au début de la vie embryonnaire, le modèle initial est constitué par une condensation du tissu mésenchymateux qui se transforme rapidement en maquette cartilagineuse entourée d'une membrane conjonctive, le périchondre. Cette maquette s'accroît par multiplication de ces cellules et du fait de l'activité chondrogène des cellules profondes du périchondre. Vers la neuvième semaine de la vie embryonnaire, une virole osseuse apparaît à mi-hauteur de la diaphyse qu'elle entoure par ossification endo-conjonctive de la membrane périchondrale. Cette virole osseuse croît peu à peu en épaisseur.

Au centre de la diaphyse, se constitue un foyer d'ossification. Il est préparé par des transformations analogues à celles observées dans les cartilages de croissance : prolifération cellulaire, hypertrophie cellulaire dégénérative, calcification de la substance fondamentale du tissu conjonctivo-vasculaire, émané de couches profondes du périoste, s'avancent vers le futur foyer d'ossification, effondrent les chondrocytes hypertrophies mais respectent les spicules du cartilage calficié. On a ainsi un sablier d'os endochondral ou deux cônes endochondraux opposés par leur sommet, entourés par un manchon d'os périostique. Le noyau d'ossification centro-diaphysaire va s'étendre peu à peu vers les extrémités de la diaphyse.

En même temps que l'ossification poursuit sa progression, une cavité médullaire se creuse au centre de la diaphyse par résorption des premières travées osseuses formées et s'étend excentriquement.

Les points d'ossification épiphysaires apparaissent à une date variable selon les os. Ils restent séparés de la diaphyse par les cartilages de conjugaison.

A la naissance, les os sont constitués par du tissu osseux primitif qui va peu à peu être remplacé par du tissu osseux lamellaire au sein duquel se constituent, dans les parties compactes, des systèmes de Havers. Le tissu formé par le périoste est fait cliniquement de tissu osseux adulte qui refoule peu à peu le tissu osseux primitif vers la cavité médulalaire. A ce niveau, il est le siège d'une résorption ostéoclassique ; il va diminuer progressivement d'épaisseur pour finalement disparaître.

Vers deux ans, la diaphyse n'est constituée que de lamelles osseuses circonférentielles. Les ostéons encore peu nombreux vont se multiplier les années suivantes. La morphologie de l'os va être préservée au cours de la croissance par un équilibre entre les phases d'apposition et de résorption osseuse.

Tandis que l'os croît en épaisseur, du fait de l'apposition osseuse périostée, des phases de résorption assurent l'élargissement simultanée de la cavité médullaire. Une résorption sous périostée métaphysaire permet à l'os de garder sa forme tubulaire en grandissant.

3 - La résorption ostéoclassique toujours présente assure, au cours de la croissance :

. l'agrandissement des cavités médullaires,
. le remaniement des travées osseuses formées dans les zones d'ossification,
. l'acquisition de la structure haversienne,
. le maintien de la forme tubulaire de la diaphyse.

à l'âge adulte, un équilibre avec l'apposition osseuse.

II - LES DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES

Elles se sont multipliées ces dernières années et ont permis d'apporter quelques lueurs nouvelles sur la nature exacte des lésions d'ostéopétrose. Nous étudierons successivement :

- les lésions osseuses,
- les organes hématopoètiques.

1°) L'os

A - Macroscopiquement

Sur le vivant : les biopsies qui ont pu être faites très précocèment (Clément 10) ont montré l'existence d'un périoste bleu foncé sous lequel existe un tissu mou compris entre périoste et corticale osseuse et qui correspond à ce manchon périosté sur lequel nous avons insisté parmi les signes radiologiques de la maladie. Sous ce tissu, l'os est compact

et l'on ne peut retrouver de canal médullaire.

A l'autopsie :

On est toujours frappé par l'aspect de l'os, classiquement comparé à de l'ivoire ou à de la pierre polie.

Habituellement, l'os est dense, lourd, dur, expliquant les difficultés engendrées par les tentatives de ponction sternale ou d'ostéosynthèse.

Deux cas ont été signalés où l'on a pu noter, au contraire, une consistance crayeuse de l'os. (Chalrky Bone de Pirié, retrouvé par Knéal). Nous n'insisterons pas sur le caractère paradoxal de la fragilité.

Sur une coupe longitudinale d'os long, on note les caractères les plus importants : le rétrecissement ou l'oblitération du canal médullaire au niveau de la diaphyse. L'élargissement des métaphyses où l'on note la persistance du tissu spongieux.

Sur les os plats, de même, on ne peut distinguer corticale et spongieuse ; au niveau de la voûte, la diploé disparaît.

B - Histologiquement

De nombreuses descriptions ont été données paffois contradictoires. Nous retiendrons les plus récentes (5, 15, 49). Les lésions essentielles que ce soit une côte, un fémur ou un corps vertébral sont superposables.

1) Sur la tranche de section d'un os long, on remarque l'absence de cavité médullaire. Le tissu osseux, dont le canal médullaire, est anormal (décrit par le radiologue par endobone). Le tissu est formé de lamelles mixtes comportant une enveloppe ostéoïde non fibullaire et un coeur anhiste possédant les caractères de la substance chondroïde, représente la lésion histologique la plus remarquable et la plus spécifique de l'ostéopétrose.

Les colorations particulières des mucopolysaccharides neutres et acides (bleu alcian, PAS, métachromasie), ou bleu de Toluidine, comme l'ont indiqué Barrufaldi et Logodice, démontrent avec beaucoup de clarté la double constitution des lamelles osseuses de l'ostéopétrose. Cependant, cet aspect n'est visible que dans la partie centrale médullaire des os.

L'os compact de diaphyses, la construction ostéoïde du cal ou de la réaction périostée, conservent une structure intrinsèque normale et n'hébergent aucune enclave chondroïde.

Les cartilages de conjugaison sont visibles mais la ligne d'ossification est irrégulière. A l'extrémité inférieure on retrouve nettement une zone triangulaire, à sommet diaphysaire qui correspond à l'ossification du cône en chondral embryonnaire. Le périoste est épais. Les surfaces articulaires ne sont pas modifiées.

2) Sur la tranche de section d'un corps vertébral

On distingue nettement la forme en diabolo déterminée par les cônes d'os embryonnaires et les coins d'os membraneux. L'os enchondral naît au dépends d'un cartilage optiquement normal. Au voisinage de la ligne d'ossification, on retrouve le cartilage serré dont la disposition est régulière. La pénétration des axes vasculaires se fait en regard des cellules hypertrophiées.

L'os enchondral est nettement pathologique. Les travées osseuses sont larges, irrégulières, anastomotiques. Elles ne laissent persister que d'étroites cavités souvent deshabitées par le vaisseau. On retrouve le même type de cavité médullaire. Certains ont un aspect osseinique ; d'autres ont une structure fibrillaire. Les ostéoblastes sont peu nombreux.

Aucune disposition haversienne. L'étude en lumière polarisée ne montre aucune réfringence.

Pas de cellule ou peu de type ostéoclastique

Les cavités qui séparent les travées contiennent parfois des vaisseaux. Quelquefois, un bloc hyalin remplace ces derniers ; quelquefois, des cellules hématopoètiques.

Pas de fibrose.

L'os membraneux est différent. Il est constitué par de larges travées osseuses, séparées par des espaces médullaires, nettement visibles. Les travées sont homogènes avec une structure finement fibrillaire. Ostéoblastes et ostéocytes sont plus nombreux :

- pas de disposition haversienne,
- pas de réfringence en lumière polarisée,
- moelle assez riche,
- absence d'ostéoclastes.

Les constatations histologiques tendent à montrer que la maladie touche l'os primaire d'origine enchondrale et apporte un argument supplémentaire à l'hypothèse généralement admise de Weimann et Sicher, qui voient dans la maladie d'Albers-Schönberg un défaut de résorption osseuse et cartilagineuse laissant subsister une matrice cartilagineuse et osseuse primitive non structurée. Celle-ci est très avide de sels minéraux et subit une pétrification rapide qui souligne sa fragilité. Il s'agit probablement d'un défaut global de résorption touchant l'os primitif qu'il soit d'origine membraneuse ou enchondrale.

Les phénomènes d'ossification et de reconstruction osseuse semblent en revanche normaux et comme l'indique l'évolution spontanée des foyers de fratture, là résorption dont le modelage de cet os secondaire, semblent s'effectuer normalement.

Les ostéoclastes sont peu nombreux mais présents. Rien n'indique à l'origine de ce défaut de résorption la responsabilité d'une anomalie vasculaire plus rapidement capillaire comme le suggèrent B. Engeeldt et ses collaborateurs.

Dans un cas d'autopsie avec rachitisme, on retrouve des altérations structurales des territoires métaphysaires et du cartilage de naissance tout à fait identiques à ceux du rachitisme commun : même irrégularité de la ligne d'ossification, même désorganisation des lamelles ostéoïdes, même persistance de larges zones de cartilage sérié.

Les différences morphologiques sont minimes et ne portent que sur la calcification précoce, encore qu'irrégulière du cartilage de conjugaison.

Les modifications ne sont pas aurri rares. Cette constatation souligne le fait que l'os ostéopétreux est capable de réagir comme un os normal à une carence vitaminocalcique.

3) Voûte crânienne formée d'os réticulaire au stade foetal présente peu de différenciations lamellaires aussi bien pour la table externe qu'interne.

2°) Organes hématopoëitiques

Pratiquement, toujours atteints dans la forme maligne du nourrisson : hépatomégalie, splénomégalie, adénomégalie, apparaissent durant l'évolution, faisant partie du tableau clinique. Histologiquement, on a pu constater, par autopsie :

- Dans la rate : foyers de réactions myéloïdes, disséminées dans tout le tissu splénique, respectant en règle les corpuscules de Malpighi. La coloration de Perls met en évidence une importante charge ferrique qui imprègne les cellules réticulaires.

- Dans le foie : on remarque une hématopoèse notable qui se localise principalement dans les sinus et qui est plus discrète au niveau des espaces portes. La coloration par la méthode de Perls fait apparaître une importante charge ferrique qui pigmente la majorité des hépatocytes.

Les cellules de Kuppfer sont plus discrètement tatouées.

- Au niveau des ganglions :

Dans les observations de Bocquet (5), ils ont une teinte rouge parsemée de petits îlots blanchâtres. Cet aspect myéloïde se retrouve sur les coupes histologiques.

De nombreux foyers hématopoiétiques sont localisés dans les sinus médullaires.

Dans trois observations, ont été notées des lésions incontestables de la maladie de Hodgkin.

La biopsie du malade de Nancy (17 mois) montre une fibrose avec hyperplasie et métaplasie du système réticulo-endothélial de type hodgkinien avec bouleversement de l'architecture ganglionnaire et éosinophilie locale.

Clément (10) : présence de grandes cellules réticulaires à noyau hypercoloré, volumineuses de forme allongée, mais sans caractère sternbergoïde, avec une sclérose disséquante et mutilante et un granulome polymorphe où prédominent les éosinophiles. Ces éléments sont évocateurs d'un Hodgkin.

3°) Autres lésions tissulaires

- Adénome parathyroïdien à cellules claires notées par Péhu, Policart et Dufour.

Les parathyroïdes ont toujours été retrouvées normales dans les autres cas autopsiés.

- Dents : les coupes par usure ont mis en évidence des anomalies de minéralisation de l'émail alors que la dentine a une structure normale (Clément 10).

III - ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE

B. Engfeldt, A. Engstrom et R. Zetterstrom utilisant le matériel anatomique provenant de deux enfants ostéopétrosiques, de 5 mois et 3 ans, comparé à des coupes témoins d'enfants de même âge, pratiquent une étude par micro-radiographie, diffraction aux rayons X et à la lumière polarisée.

La structure des sels minéraux du tissu calcifié ne diffère guère de œux d'un tissu osseux normal.

La distribution des sels minéraux est complètement perturbée, très différente de celle de l'os normal.

La disposition de la trame collagène est complètement bouleversée : il n'existe plus aucun arrangement régulier des bandes de fibres collagène du système de Havers, mais au contraire, des travées irrégulières en nombre très variable, suivant les points examinés ; et sans aucune tendance à s'orienter dans un système quelconque (ceci explique la fragilité de cet os massif).

L'étude de la substance fondamentale inter-cellulaire chargée en tissu ostéoïde n'a pas été poussée.

Pincus et Coll. ont vérifié que le rapport de la matrice protéique sur la substance minérale soit abaissée.

L'analyse chimique a paru normale. L'analyse structurale par les rayons y montre de l'hydroxyapatite normale.

La proportion des cendres est plus élevée que la normale. Le rapport phosphate tricalcique - carbonate de chaux est abaissé.

-=-=-=-=-

- CHAPITRE VII -

EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution de la maladie d'Albers-Schönberg est des plus variables. Les nombreuses publications ont montré qu'on devait considérer deux variétés différentes de la maladie.

- L'une précoce, exclusivement transmise sur le mode récessif autosomique, est découverte chez le nouveau-né et son évolution est très grave.

- L'autre tardive,forme le plus souvent dominante compatible avec une suivie prolongée.

Nous allons décrire ces deux aspects cliniques et leurs modalités évolutives.

I - OSTEOPETROSE PRECOCE

- Découverte de la maladie dans les premières semaines de la vie (1,40) ou les premiers mois de la vie, dans le cas de Jenkinson, le diagnostic se fait "in utéro".

- A l'examen, la pâleur est frappante, oriente vers le diagnostic d'une anémie d'autant plus qu'une splénomégalie ou une hépatomégalie, parfois même des adénopathies sont fréquentes.

Il n'est pas exceptionnel de noter des échymoses et un purpura. L'aspect général de l'enfant est médiocre et l'hypotrophie est habituelle. En outre, les troubles visuels sont évidents : l'enfant ne suit pas du regard, les yeux sont mobiles, assynergiques, un nystagmus et un tremblement pupillaires sont notés fréquemment.

La fièvre, les infections intercurrentes font partie du cortège habituel de la maladie.

- Les examens hématologiques montrent une anémie : leucocytose avec lymphocytose et neutropénie relative, thrombopénie, la moelle osseuse est hypoplastique ou aplastique.

- L'examen ophtalmologique traduit l'atrophie optique en montrant papilles pâles.

L'association d'une anémie et d'une atrophie optique chez un nourrisson est très évocatrice de la maladie d'Albers Schönberg et elle doit motiver un examen radiologique du squelette. Celui-ci montre des déformations des os longs dont les extrémités sont élargies en massues ou en club de golf.

En outre, il existe une densification osseuse, qui, chez le très jeune, prédomine dans la région centrale de l'os, où elle revêt la forme d'un sablier ou d'un cône qui correspondrait à la maquette cartilagineuse primitive : cette image est particulièrement nette dans les os de la main, en particulier les métacarpiens.

Une striation transversale est parfois visible précocement et peut donner des images en pile d'assiettes.

La base du crâne est précocement densifiée et cette sclérose va s'étendre aux os de la voûte et de la face.

L'étude du trou optique à l'aide d'incidences appropriées montre leur retrécissement qui est souvent à l'origine de troubles visuels par compression du nerf optique.

L'ensemble du squelette est intéressé par la condensation et celle-ci est bien visible sur les côtes, l'omoplate, le bassin. L'examen radiologique peut, d'autre part, révéler des fractures que l'examen clinique n'avait pas mis en évidence.

L'évolution de la forme précoce de l'ostéopétrose est particulièrement sévère. L'enfant a l'aspect de "Old Lady" avec un crâne volumineux, des bosses frontales, une absence de dent. La cécité est habituellement totale, l'anémie, les troubles de l'état général s'aggravent et la mort survient dans les premières années de la vie.

Mais il faut noter que des observations de survie prolongée ont été publiées (Bocquet (5) chez un enfant, mois de survie de 11 ans).

Nous savons que l'anémie représente le principal élément pronostic ; or, son évolution n'est pas toujours progressive et elle est susceptible de rémission spontanée. Ceci s'explique par le fait que plusieurs facteurs interviennent dans son mécanisme. Ces variations, dans le mode

évolutif nous invitent à préférer au terme de malin celui de grave.

II - FORME TARDIVE DE LA MALADIE D'ALBERS-SCHONBERG

- Mise en évidence à un âge variable. Le plus jeune à 11 mois, le plus âgé moins de 30 ans. Habituellement, au cours de la seconde enfance (enfant de 8 ans, Cady 8) ou dans l'adolescence qu'une fracture entraîne un examen radiologique et fait ainsi découvrir la maladie. Dans d'autres cas, une complication : troubles visuels, paralysie faciale, anémie, infection dentaire, décèle l'affection.

- La traduction clinique est discrète et ce sont les fractures qui en constituent les signes essentiels dans 40 % des cas (33 fractures ont été retrouvées chez le même malade). Celles-ci se produisent pour des traumatismes légers mais la fragilité osseuse est moins sévère que dans l'ostéogénésis imperfecta.

Le retentissement sur la croissance est discret et l'examen clinique dans 45 % des cas ne permet pas le diagnostic (forme asymptomatique). On peut noter, cependant, une saillie excessive des bases frontales dans 20 % des cas, une douleur osseuse (une douleur coxofémorale droite a permis le diagnostic de la maladie dans l'obs. 8), un prognatisme accentué, des dents de mauvaise qualité (8).

- L'examen radiologique du squelette montre une densification généralisée des os qui s'accompagne de diverses anomalies radiologiques. La région métaphysaire des os longs est mal modelée et élargie d'où la forme en massue.

D'autre part, il existe une striation à la fois longitudinale et transversale ; cette dernière est parallèle à la limite du cartilage conjugal dont elle épouse la forme. Le canal médullaire n'est plus visible.

Dans les vertèbres, l'éburnation prédomine aux régions voisines des plateaux, alors que la partie médiane est moins opaque (ces signes sont retrouvés dans le cas n° 1 Dubois 15).

Enfin, le crâne n'est pas épargné et la base est épaissie (50) de façon considérable, ce qui explique le rétrécissement dans les canaux qui la traversent.

- Il faut remarquer que les déformations sont parfois accentuées et dans certains cas on note, chez l'adulte seulement, une densification plus ou moins généralisée du squelette sans aucun défaut de modelage et sans striation osseuse.

Il faut noter que la manifestation de la maladie est variable et que l'étude systématique des familles atteintes révèle l'existence de formes frustes pour lesquelles le diagnostic serait difficile à affirmer si on le découvrait isolément (15).

- La transmission de la forme tardive de l'ostéopétrose obéit au mode dominant et de nombreuses généalogies en sont connues. Toutefois, l'atteinte de plusieurs frères et soeurs dont les parents sont normaux (exemple des malades de Dubois 15) suggèrent l'existence d'une forme récessive à manifestation tardive.

Il faut tenir compte aussi des formes inapparentes susceptibles de fausser les études génétiques (50).

- L'évolution de la forme tardive est souvent compatible avec une survie prolongée, mais elle expose à trois ordres de complications qui en font la gravité.

1°) Compression des nerfs crâniens 16 % (11)

- Le nerf optique est électivement atteint ; il peut donner une atrophie optique et une cécité.

- Le facial peut être lésé et la paralysie faciale apparaît avec fréquence dans certaines familles (Gordon 35).

- D'autres, plus rares (I - VIII, IX).

2°) L'anémie s'accompagne de syndromes hématologiques qui ne diffèrent pas profondément de ceux de la forme précoce de la maladie. Toutefois, son évolution est moins grave et la diminution des GR reste latente dans certains cas.

3°) Enfin, un troisième type d'accident émaille l'évolution. Ce sont les infections et les nécroses osseuses.

Celles-ci intéressent presque exclusivement les maxillaire inférieur; elles sont secondaires à des infections dentaires.

Les dernières provoquent une ostéite de voisinage qui résiste aux diverses tentatives de traitement.

Elles nécessitent des interventions nombreuses avec ablations de séquestre mais les récidives sont la règle. Des nécroses sont également possibles mais elles s'expliquent par des compressions dans un canal dentaire retréci.

La chronicité et la gravité des ostéites du maxillaire sont souvent responsables de la mort des malades.

La maladie d'Albers Schönberg chez l'adulte est habituellement compatible avec une survie prolongée. Certains cas anciens à évolution mortelle (cas du malade d'Albers Schönberg) sont dues à une infection grave, une anémie, mais le processus ostéopétrosique n'est pas directement en cause et les moyens thérapeutiques actuels permettent d'éviter une telle évolution.

Au total, l'évolution de la maladie est conditionnée sur :

- le degré d'intensité et de réorganisation osseuse
- troubles hématologiques (5).

L'évolution est généralement favorable chez l'adulte, fatale chez le nouveau-né, mais noter que, quel que soit l'âge du sujet, des troubles hématologiques importants, une absence de remaniement osseux fait prévoir une évolution mortelle.

Noter l'importance de l'hérédité dans le pronostic vital de l'affection.

- C H A P I T R E VIII -

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La maladie d'Albers-Schönberg est une maladie héréditaire et familiale. On en décrit deux formes :

- une forme grave de la première enfance,
- une forme latente de l'âge adulte.

Cliniquement : il s'agit d'une anémie progressive ; avec hépatospléno-adénomégalie, parfois hémorragies, fracture spontanée, compression des nerfs crâniens et hydrocéphalie.

Biologiquement : le bilan phospho-calcique est positif et il existe des signes d'hémolyse avec myélémie.

Radiologiquement : on retrouve une opacité diffuse du squelette avec élargissement en massue des régions métaphyso-diaphysaires. La corticale est épaissie ; le canal médullaire retréci. Au niveau du cartilage conjugal, il existe parfois une alternance de bandes opaques et de bandes claires d'où un aspect zébré; de même, des cercles concentriques sur les épiphyses et les os courts. Au niveau du crâne, la voûte est très épaissie, la selle turcique retrécie. Il n'y a pas de calcification en dehors du squelette. La forme de l'adulte est identique.

Anatomiquement : les os sont durs avec canal médullaire réduit ; la structure osseuse est anarchique. Parfois, on trouve un îlot de cartilage témoignant du trouble de l'ossification enchondrale. Les ostéoclastes sont rares, d'où l'hypothèse pathogénique d'un défaut de resortpion ostéoclastique.

Le diagnostic de la maladie d'Albers-Schönberg est donc avant tout un diagnostic radiologique. Il repose sur la constatation d'une densification radiologique du squelette qui présente également des anomalies morphologiques et structurales.

A - CHEZ UN NOUVEAU-NE

Le diagnostic différentiel se pose avant tout avec les hémopathies malignes et les anémies du nouveau-né, l'atrophie optique aidera à orienter le diagnostic qu'un examen radiologique certifiera.

I - AVANT LA RADIO :

Le problème qui se pose est celui du diagnostic d'une anémie avec myélémie.

1°/ Myélémie de causes infectieuses

Pendant la période néo-natale, un ictère avec anémie, myélémie, volumineuse hépato-splénomégalie et fréquemment trhombocytopénie, après élimination d'une éventuelle incompatibilité foeto-maternelle, doit faire évoquer une infection grave, parasitaire (toxoplasmose) virale (herpès, maladie des inclusions cytomégaliques) ou bactérienne (listériose, septicémie à colibacilles).

a) Une forme particulière de la maladie des inclusions cytométaliques, survenant avant six mois chez des nourrissons qui n'avaient pas présenté d'ictère grave néonatal, a été décrite récemment. L'anémie avec myélémie, thrombocytopénie et hépatosplénomégalie ne constitue pas de toute évidence, un tableau suffisamment explicite ; la recherche de cellules à inclusions dans les urines, complétée par l'étude des modifications de culture de fibroblastes humains et par des réactions sérologiques pourra seule confirmer ce diagnostic.

b) Quant à la siphilis congénitale, malgré la recrudescence des formes de l'adulte, elle ne joue plus qu'un rôle très modeste, qui ne doit pas inciter, cependant, à abandonner le principe d'un B.W. systématique. Le diagnostic peut être évoqué parfois sur la coexistence de lésions cutanéo-muqueuses, d'un coryza, d'une albuminurie -massive ou d'anomalies squelettiques caractéristiques.

2°/ Myélémies au cours des syndromes hémolytiques

a) L'incompatibilité foeto-maternelle rhésus s'accompagne très fréquemment d'une érythroblastose sanguine la plupart du temps modérée, mais qui peut atteindre parfois

des taux extrêmes ; il n'est pas rare d'observer, en même temps que ces érythroblastes quelques éléments jeunes de la lignée myéloïde dans le sang circulant.

b) La maladie de Cooley ou thalassémie homozygote peut débuter dès les premiers mois dans les formes les plus sévères, par une anémie hypochrome s'accompagnant d'une érythroblastose intense. La notion d'origine raciale, l'examen qualitatif de l'hémoglobine permettront d'affirmer l'état homozygote de l'affection chez un enfant, dont les parents présentent les stigmates électrophorétiques de l'état hétérozygote.

c) La maladie de Minchowsky Chauffarit. Il s'agit d'une atteinte constitutionnelle de la membrane érythrocytaire, d'un ictère hémolytique familial de transmission dominante, la maladie apparaît surtout au cours de la deuxième enfance, mais peut se voir chez le nourrisson. L'ictère; l'anémie, la splénomégalie résument l'essentiel du tableau clinique.

d) Déficit en G6 PD

Il s'agit d'un déficit constitutionnel de l'une des chaînes métaboliques de l'hématie (chaînes de la glycolyse).

e) Processus hémolytiques acquis (anémies auto-immunes)

Le début clinique est souvent aigu avec subictère, anémie, parfois fièvre. Les causes extra-érythrocytaires sont de loin les plus fréquentes. Il peut s'agir d'agents infectieux de nature bactérienne, virale ou parasitaire. De nombreux facteurs cliniques généralement médicamenteux sont parfois en cause. Enfin, une cause fréquente dans le Bassin Méditerranéen et à laquelle il faut penser dans le Sud-Est de la France est l'ingestion de fèves crues.

Les anémies hémolytiques iso-immunes dont le mécanisme est immunologique : erreur transfusionnelle, incompatibilité foeto-maternelle, anémies hémolytiques par auto-anticorps. (cas des collagénoses et de certaines hémopathies malignes.)

3°/ Anémie par insuffisance médullaire

a) Constitutionnelle

L'anémie hypoplastique de Blackfan-Diamand se traduit par une hypotrophie et une anémie, le taux des

des réticulocytes, la pauvreté médullaire en érythroblastes ou le blocage de maturation de ces derniers feront le diagnostic.

La maladie de Fanconi est une maladie débutant plutôt dans la deuxième enfance et atteignant les trois lignées sanguines.

b) Insuffisance médullaire acquise

Ce type d'anémie peut réaliser une atteinte isolée de la lignée rouge, ou frapper les trois lignées cellulaires au cours de certaines intoxications ou lors d'inadiation.

4°/ Myélémies et affections malignes

La myélémie est rarement contemporaine d'une affection maligne du nourrisson. Elle peut se rencontrer au cours des leucoses aigues du sympatho-blastome et néphroblastome.

On l'observe rarement dans les leucémies myéloblastiques du nourrisson où le hiatus leucémique peut manquer.

On peut l'observer dans les leucoses de type myélo monocytaire au cours desquelles à la myélémie s'associent une forte monocytose, une anémie qui peut être hypochrome et s'accompagner d'une augmentation d'hémoglobine foetale de changement éventuel de groupe érythrocytaire et d'hypergamma globulinémie.

Il existerait une forme infantile de leucémie myéloïde chronique, débutant avant l'âge de trois ans, ne comportant pas d'anomalie chromosomique mais s'accompagnant d'une augmentation de l'hémoglobine alcalino-résistant.

5°/ Myélémies d'origine nutritionnelle

Elles réalisent le syndrome d'anémie avec myélémie des nourrissons rachitiques. Ce type de myélémie s'observe uniquement dans les milieux sociaux très défavorisés. Elle atteint les nourrissons de six à dix huit mois alimentés de façon très défectueuse. L'hypotrophie et les signes de rachitisme sont très importants ; une splénomégalie est constamment retrouvée.

L'anémie sévère, l'hypoplasie médullaire et l'hématopoèse ectopique hépatosplénique peuvent être affirmées sur des données cytologiques et radio-isotopiques, ces dernières montrant en outre, une diminution de la durée de vie érythrocytaire d'origine corpusculaire. La guérison s'obtient par la correction des carences et la transformation des conditions hygiéno-diététiques. Cette entité si particulière a été décrite par certains auteurs sous le nom d'anémie subaiguë curable du nourrisson avec hypoplasie médullaire et hématopoèse hépatosplénique ; elle correspond à la description limitative que Marfan avait donnée du syndrome de Von Jaksch-Luzet.

Il importe donc, lorsque l'on découvre une myélémie chez un nourrisson, après un interrogatoire soigneux d'envisager un bilan biologique aussi complet que possible comportant, outre un myélogramme, éventuellement un splénogramme, des radios du squelette, une sidérémie, une électrophorèse de l'hémoglobine ainsi que la recherche d'un facteur infectieux, bactérien parasitaire ou viral.

II - APRES LA RADIOGRAPHIE

Le diagnostic différentiel se pose avec toute les affections constitutionnelles, métaboliques, toxiques ou réactionnelles pouvant donner une ostéopétrose chez le nouveau-né et l'enfant. Ces maladies ont été découvertes à l'occasion de recherches sur l'ostéopétrose.

A - Affections constitutionnelles

1°/ La dysplasie métaphysaire ou maladie de Pyle

Les problèmes pathogéniques posés par cette maladie la rapprochant de la maladie d'Albers-Schönberg, elle réalise une ostéodystrophie caractérisée par un défaut de tubulation des métaphyses. Il s'agit d'une affection constitutionnelle génotypique, autosomique, dominante très rare. Chaptal et Jean qui en rapportent un cas n'en relèvent que 22 dans la littérature. De découverte souvent fortuite, lors d'un examen radiologique osseux, rarement évoquée devant un retard de croissance ou à la suite d'une fracture spontanée, la maladie est diagnostiquée, lors de la mise en évidence de déformations osseuses (qui la différencient de la maladie d'Albers-Schönberg) genu valgum, jambe en S, élargissement métaphysaire, limitation de mobilité de certaines articulations.

Outre ces déformations osseuses, la radio montrera un élargissement et un allongement des métaphyses, réalisant les aspects en massue, en flacon d'Erlenmeyer, le clubbing.

Leur partie centrale a perdu sa structure et présente des stries transversales danses, par contre, les diaphyses sont très courtes et leur corticale a une épaisseur normale ou un peu augmentée. Les épiphyses aussi sont normales.

Les signes prédominent au grand os long et surtout au voisinage des épiphyses fertiles. Ils peuvent également se rencontrer au niveau des côtes dont l'extrémité antérieure est renflée : au niveau de la clavicule, des métatarsiens, des phalanges. Le rachis est toujours indemne.

2°/ Dysplasie cranio-métaphysaire de Jackson

Cette affection associe des signes métaphysaires identiques à la précèdente et une hyperostose cranio-faciale soit limitée à la voûte du crâne, soit s'accompagnant d'hypertélorisme, d'applatissement du nez, soit réalisant la léontiasis Ossea. Dans ce cas, le mode de transmission est récessif.

3°/ La maladie d'Engelman-Camurati

C'est une maladie réalisant une ostéo-dystrophie hyperostosante et sclérosante, diaphysaire et symétrique, c'est une affection rare, Schinz en 1955 en mentionnera 17 cas.

De découverte fortuite, lors d'un examen radiologique qui aura été pratiqué en raison de douleurs dans les membres inférieurs, des troubles de la marche.

La caractéristique radiologique essentielle est un épaississement et une condensation des diaphyses des os longs qui prennent un aspect renflé en fuseau avec des corticales épaissies et denses alors que les métaphyses et épiphyses gardent une forme et une transparence normale.

La condensation va en s'estompant progressivement vers les métaphyses. On peut, en outre, noter une réaction périostée traduite par la présence de spicules, de crênelures sur les bords externes des os longs. L'ostéopétrose est inconstante sur les métacarpiens et tarsiens, notée dans 1/3 des cas à la base du crâne. Elle respecte bassin, rachis, côtes.

Cette affection est isolée. Il n'existe aucun syndrome hématologique. Le bilan phospho-calcique est normal

Le caractère héréditaire est inconstant et imprécis. Le pronostic de l'affection est bon.

La biopsie osseuse montrera des lamelles un peu épaissies dont la structure intrinsèque est normale. Ostéoblastes et ostéoclastes sont normaux.

4°/ La dysplasie crânio-diaphysaire

Affection rare, proche de la précèdente; un cas français rapporté par Joseph.

Dépistée précocement, en raison :

- des épisodes de rhinites et éthimoïdite qui surviennent dans les premiers mois de la vie.

- Faciès spécial : léontiasis ossea : front large et haut, nez complètement effacé par épaississement des os propres et du maxillaire supérieur, écartement des fentes palpébrales majeures, strabisme et exophtalmie, obstruction nasale complète, machoire inférieure large et saillante, voûte palatine large et plate et arcades épaissies.

La radiologie montre une hyperostose considérable de tous les os de la face et du crâne, un rétrecissement important des trous normaux expliquant l'atrophie optique et la diminution de l'acuité auditive.

Les signes diaphysaires sont identiques à ceux rencontrés dans la maladie de Camurati Engelman.

L'évolution est, en général, sévère par HIC qui s'installe au bout de quelques années.

5°/ La pycnodysostose

Est une maladie héréditaire, autosomique récessive, rare. Maroteaux et Lamy en signalent vingt six observations dans la littérature. Elle sera évoquée chez un sujet présentant une insuffisance staturale par brièveté des membres (adultes atteignant 1,35 m à 1,50 mètre) et des anomalies associées.

- Dysmaphie cranio-faciale (macrodynie avec bosses frontale et occipitale, absence de soudure de la fontanelle antérieure, élargissement des sutures, hypoplasie du maxillaire inférieur avec anomalie dentaire).

- Thorax étroit avec dépression sous mammaire ; doigts et orteils courts et épais avec, parfois, ongles fendillés et cassants.

La radio confirmera le diagnostic, mettant en évidence au niveau des os longs une ostéosclérose généralisée des corticales sans élargissement métaphysaire.

- Au niveau du crâne : élargissement des sutures,
- au niveau de la face hypophasie maxillaire inférieur,
- au niveau des phalangettes : hypoplasie ou absence de celles-ci.

Le pronostic est excellent mis à part le nanisme. On affirme que le peintre Toulouse-Lautrec était atteint de cette affection.

6°/ Ostéopoécilie

C'est une affection bénigne, héréditaire, suivant le mode dominant, elle est dépourvue de signes cliniques.

A la radio, les anomalies siègent dans les épiphyses et les métaphyses des os longs, parfois les os du bassin, les omoplates sont intéressés mais le crâne et les vertèbres sont toujours épargnés. Il s'agit de petites tâches de la grosseur d'une lentille, réalisant un semis de confettis bien limités répondant à des îlots de tissu compact à l'intérieur du tissu spongieux. Plus rarement, on retrouve des stries denses métaphysaires symétriquement réparties. Bien que n'évoquant par aucun de ces caractères la maladie d'Albers-Schönberg, certains auteurs les réunissent dans un même cadre, l'ostéopoécilie représentant un aspect évolutif particulièrement intense de l'ostéopétrose essentielle.

7°/ D'autres prêtent rarement à confusion :

a) Melhorhéostose (entre 5 et 20 ans)

Topographie monomélique mais tous les os ne sont pas atteints.

Opacité dense en ruban parallèle au grand axe de l'os.

b) Hypérostose corticale infantile, maladie de Caffey Smith

Survient dans la première année de la vie.

La radio montre une hypérostose diaphysaire, les cartilages et les épiphyses étant normaux. Le maxillaire inférieur est atteint dans 75 % des cas.

c) Dysplasie fibreuse de Jaffe Lichenstein

Augmentation de la densité osseuse au niveau des os de la base du crâne et de la face. Elle peut entraîner

le retrécissement de certains orifices de la base du crâne et causer l'atteinte de certains nerfs crâniens.

B - Ostéopathies métaboliques

1°) Hypercalcémie idiopathique

Décrite en 1952 par Fanconi et Schelsinger, elle réalise une affection congénitale qui se caractèrise cliniquement par des troubles digestifs, un retard de la croissance staturo-pondérale, un retard psychomoteur, une microcéphalie avec faciès particulier de "lutin".

Radiologiquement, on note un épaississement et une hypercalcification de la base et de la voûte du crâne avec fermeture des fontanelles et des sutures et possibilité de craniosténose. Cette densification intéresse aussi le rachis, les côtes et les omoplates.

Il peut s'y associer une hypercondensation des diaphyses mais c'est surtout au niveau des métaphyses que l'on note des bandes sombres transversales, sans clubbing, et au niveau des épphyses et des os courts des cercles denses, concentriques, homologues des bandes métaphysaires. Il faudra aussi rechercher des calcifications des parties molles, surtout des disques inter-vertébreux des artères et une néphrocalcinose.

Biologiquement, on note un trouble du métabolisme phosphocalcique, une hypercalcémie supérieure à 120 mg avec, en outre, des signes d'atteinte rénale. Chez le nourrisson, il a été prouvé une augmentation de l'absorption digestive du calcium sous la dépendance d'une hypersensibilité à la vitamine D.

Le pronostic de l'affection est grave dans les formes sévères du nouveau-né.

2°) Intoxication à la vitamine D

Elle réalise un tableau différent de l'hypercalcémie idiopathique. L'existence d'une polyurie,de troubles du caractère, de troubles digestifs et d'hypertension artérielle devront amener par l'interrogatoire à rechercher le surdosage en vitamine D.

La radio mettra en évidence les mêmes bandes métaphysaires, la condensation de la base du crâne, moins importante, certes, et une néphrocalcinose, les calcifications des disques intervertébraux sont rarissimes, l'hypercalcémie constante.

3°) Myxoedème congénital

Si le retard d'apparition des points épiphysaires, la dysgénésie sont bien connus des cliniciens de cette affection, il n'en est pas de même de l'ostéopétrose localisée à certains territoires ou généralisée.

Les aspects localisés sont cependant fréquemment rencontrés ; Royer insiste sur les hyperdensifications de la base et Lelong décrit l'aspect cerclé des noyaux d'ossification Jeune reprenant 33 dossiers de myxoedème, retrouve 13 fois une densification osseuse localisée.

L'ostéopétrose généralisée plus exceptionnelle a été décrite par Coryn. Elle est très marquée à la base du crâne, au massif facial, aux vertèbres, aux côtes ; elle est moins nette au niveau des os longs où l'on observe un épaississement et une densification homogène des diaphyses avec retrécissement du canal médullaire ; la trame osseuse reste cependant visible. Il peut s'y associer une hypercalcémie. Celle-ci peu constante peut être isolée sans densification osseuse. La calciurie est normale ou abaissée.

Sous l'effet du trait thyroïdien, on note l'apparition aux métaphyses des os longs, des manchettes d'os nouveau d'aspect normal qui contrastent avec les bandes de densification métaphysaire, et au niveau de la corticale d'un double contour osseux par apparition d'un os normal sur un os précédemment densifié.

En cas de surdosage, on peut voir apparaître une ostéopórose avec hypocalcémie et surtout une néphrocalcinose rarement accessible à la radio, plus souvent confirmée par une biopsie rénale (3 cas d'ostéopétrose généralisée au cours d'un myx oedème sont décrits par Desbonnets).

La pathogénie de l'ostéopétrose au cours du myxoedème congénital semble démontrer une diminution de calciurie, une augmentation d'absorption digestive de calcium et un bilan calcique positif.

La connaissance de l'ostéopétrose nous dicte la conduite thérapeutique : l'extrait thyroïdien libérant le calcium osseux peut entraîner une néphrocalcinose, la découverte d'une hyperdensification osseuse au cours du myxoedème doit inciter le thérapeute à conduire lentement et prudemment les doses d'hormones thyroïdiennes.

4°) Hyperphosphatasie chronique idiopathique

Elle est rare chez le jeune enfant. Elle se manifeste cliniquement par une faiblesse musculaire, un retard à la marche et des déformations des membres.

La radio met en évidence des corticales épaissies denses, des cavités médullaires réduites. Les épiphyses sont normales. La voûte crânienne souvent dense.

Le signe biologique essentiel est l'augmentation des phosphatases alcalines.

C - Les Ostéopathies condensantes toxiques

1°) Intoxication fluorée chronique

Elle n'entraîne pas chez l'enfant des lésions osseuses, mais des altérations dentaires spécifiques, le "darmous" îlots blanchâtres d'apparence crayeuse, déprimés, qui se pigmentent peu à peu pour finalement donner des dents tâchetées de zone brûne déprimée.

L'intoxication exerce sa nocivité pendant l'évolution des germes de la seconde dentition.

2°) Intoxications au phosphore, plomb, bismuth

Elles entraînent des lésions d'ostéosclérose dans les zones d'ossification au voisinage des cartilages d'accroissement.

La radiologie montre des bandes opaques métaphysaires, juxta-conjugales et des anneaux opaques autour des noyaux épiphysaires, d'épaisseur proportionnelle à la durée de l'intoxication.

En cas d'intoxication périodique, on note des anneaux et des bandes multiples superposées.

3°) Intoxication à la vitamine A

L'hyperavitaminose A chronique comporte radiologiquement un épaississement périosté du 1/3 moyen de la diaphyse

D - Ostéopathies condensantes réactionnelles

1°) Au cours des grands syndromes hématologiques et néoplasiques. Elles sont exceptionnelles chez l'enfant. La pathologie osseuse est alors contingente :

- au cours des hémoglobinoses, l'hyperostose crânienne, aspect en "poil de brosse", qui s'accompagne en outre d'une ostéoporose du squelette.

- au cours des leucoses, densification en coulée plus images géodiques.

- au cours des néoplasmes : métastases à forme condensante sont rares. Retenir trois cas (Blach et Kneats) d'ostéosclérose touchant de nombreux os, métastases de médulloblastome du cervelet.

2°) Infectieuses

- ostéomyélite en fin d'évolution donne des signes radiologiques de condensation.

- la siphilis donne, au niveau de la diaphyse des os long, une opacité totale ou parsemée de zones moins denses.

- la tuberculose détermine le "liserai de Ménard" dans la forme articulaire ; condensation osseuse dans les ostéites localisées des os longs, main.

B - CHEZ L'ADULTE

Le nombre d'étiologies envisagées chez l'enfant sont valables pour l'adulte, bien que leur fréquence et les tableaux réalisés soient différents.

Le diagnostic de l'ostéopétrose chez le grand enfant et surtout chez l'adulte peut parfois être difficile avec certaines affections acquises.

I.- OSTEOPATHIES CONDENSANTES, TUMORALES OU HEMORETICULOPATHIQUES -

D'une manière générale, les os ne sont pas atteints dans leur totalité et la diffusion à tout le squelette est très rare.

1°) Marmoréoses cancéreuses

De traduction radiologique variable, parfois localisées en tâche de bougie, parfois diffuses. Des condensations uniformes et généralisées sont possibles, mais exceptionnelles, les extrémités des membres étant plus ou moins épargnées. Les sièges de prédilection de ces marmoréoses cancéreuses sont le rachis lombo-sacré, le bassin, le tiers supérieur du fémur.

On observe ces formes osseuses infiltrantes condensantes dans les cancers à marche lente ou dans les cancers à potentiel calcaire important.

2°) Hémopathies et maladies de système

Les hémopathies qui s'accompagnent d'ostéosclérose peuvent prêter à confusion. Elles sont peu fréquentes du reste : il s'agit d'affections malignes qui s'accompagnent habituellement d'une érythroblastose.

Il faut insister sur le fait que les manifestations osseuses sont au second plan de ces maladies et que les condensations n'intéressent pas tout le squelette : l'atteinte prédomine sur le rachis et le bassin, alors que les extrémités sont habituellement épargnées.

B - CERTAINES OSTEODYSTROPHIES peuvent s'accompagner de condensation osseuse mais elle n'est généralement pas pure.

1° - Maladie de Paget : ostéoporose = lésion radiologique.

2° - Pachydermo-périostose de Touraine et Solinte ostéodystrophie héréditaire comportant une grande disproportion des diverses parties du corps avec pachydermie des extrémités et du visage.

C - OSTEOPATHIE TOXIQUE = essentiellement INTOXICATION PAR LE FLUOR -

Dans la fluorose, il n'y a pas de défaut de modelage métaphysaire, ni de striations, la structure de l'os spongieux est encore visible. La table externe de la voûte crânienne a un aspect floconneux. D'autre part, les calcifications sont fréquentes, elles intéressent les ligaments intérosseux,

la faux du cerveau, voire même des ganglions ou des parois artérielles.

Enfin, la fluorose donne des dystrophies dentaires différentes de la maladie d'Albers-Schönberg (aspect tâcheté de l'émail) et elle n'entraîne jamais de compression des paires crâniennes.

Comme nous venons de le voir, le diagnostic différentiel semble très étendu. Théoriquement, toutes les ostéopétroses constitutionnelles ou acquises, susceptibles d'être observées chez le nourrisson peuvent être discutées.

En réalité, dans la pratique, le diagnostic précoce se pose :

- en face d'une dysmorphie crânienne, cas le plus fréquent, ou d'une autre malformation ;

- à l'occasion d'une douleur osseuse ou d'une fracture ;

- soit devant des phénomènes hématologiques, anémie et leucothrombopénie et leurs conséquences infectieuses ;

- soit en face d'une atteinte neurologique, en particulier une cécité.

La maladie d'Albers-Schönberg est certes la plus fréquente des ostéopathies condensantes constitutionnelles, mais il faut s'appliquer par un intérrogatoire précis, par l'étude de bons clichés osseux, par la recherche de malformations associées, par des examens paracliniques (B P C, biopsie osseuse et parfois rénale, étude isotopique) à poser un diagnostic étiologique précis : celui-ci nous permettra alors de porter un pronostic et de recourir au traitement le plus judicieux.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

- C H A P I T R E IX -

PHYSIOPATHOGENIE

Si la maladie d'Albers-Schönberg peut être intégrée dans le cadre des affections génotypiques du squelette, la nature intime du vice de l'ostéogénèse est encore imprécise. De nombreuses hypothèses ont été émises mais dont aucune ne repose sur des bases suffisamment solides.

A - THEORIES PATHOGENIQUES

1 - Théories métaboliques et endocriniennes

a) La fixation accrue de calcium dans l'os ostéopétreux a fait rechercher un trouble du métabolisme phosphocalcique.

- l'hyperparathyroïdie a été invoquée par Péhu, cet auteur avait trouvé à l'autopsie l'existence d'un adénome parathyroïdien, mais dans tous les autres cas, les parathyroïdes ont été trouvées normales.

- Au contraire, pour Dent (17), il semblerait que l'action de la parathormone sur l'os soit diminuée.

En effet, malgré la suppression du calcium alimentaire, l'os demeure aussi avide de calcium d'où une hypocalcémie sévère. L'hormone parathyroïdienne serait impuissante à mobiliser le calcium osseux.

Plus récemment, Fraser et Coll. (29) ont montré que l'injection des extraits parathyroïdiens et de vitamine D est incapable de mobiliser le calcium osseux.

L'os ostéopétreux est donc réfractaire à l'hormone parathyroïdienne et à la vitamine D, tous les deux étant des facteurs de résorption osseuse. Dans les cas où une hypercalcémie est notée, celle-ci est due à une stimulation de l'absorption intestinale du calcium par ces facteurs.

De plus, les explorations métaboliques phosphocalciques n'ont jamais objectivé un hyper-parathyroïdisme les parathyroïdes n'ont donc qu'un rôle secondaire dans la maladie d'Albers-Schönberg, un hyperfonctionnement réactionnel est cependant possible.

b) Hyperoestrogènie : elle a été invoquée par Borellini et Camuratt. Chez l'animal, l'injection d'oestrogènes peut réaliser une ostéo-condensation. Chez l'homme, la prédominance de l'ostéopétrose dans le sexe féminin après la ménopause est en faveur. Mais cette théorie est peu solide, car si l'hyper-folliculinie donne une ostéo-condensation, elle ne réalise jamais l'aspect de cette maladie.

c) Dysfonctionnement thyroïdien: Dent (17) présente un malade avec hypocalcémie marquée. Celle-ci peut être due à une sécrétion endogène exagérée de la thyrocalcitonin car un homme normal ne développe pas une si importante hypocalcémie. On sait que la thyrocalcitonin abaisse probablement la calcémie par inhibition de la résorption osseuse.

Cependant, en présence de glandes parathyroïdiennes normales, la résorption inhibée peut être équilibrée par une sécrétion d'hormones parathyroïdiennes accrue stimulée par l'hypocalcémie. Dans cette condition, il y aurait un renouvellement rapide de l'os, mais une forme d'os anormal ne répond pas.

d) D'autres hypothèses ont été envisagées :

- théorie de l'avitaminose multiple (Kramer)
- troubles du métabolisme glucidique (Ducos Lescoffy)
- Intoxication endoutérine de Guissardo 1932

aucun argument n'est venu confirmer ces hypothèses.

2 - Théorie mésenchymateuse

Elle fait intervenir un trouble du mésenchyme primitif, présente l'avantage d'expliquer à la fois les lésions squelettiques, l'anémie et l'hyperplasie réticulaire.

Cette théorie a été proposée par Kurdjantsewa 1936 ; elle a été reprise en 1956 par Clément (10) à propos d'un cas comportant des adénomégalies de type hodgkinien.

Or, il semble que cette théorie ne fait pas progresser le problème pathogénique. De nombreuses observations d'ostéopétrose ne comprennent pas d'anomalie sanguine (8, 16).

Si cette théorie était solide, comment expliquer :

- que les foyers d'hématopoèse compensatrice ne soient pas atteints ?
- que l'os enchondral soit surtout intéressé ?

B - PHYSIOPATHOLOGIE

La plupart des symptomes de la maladie peut être expliquée actuellement grâce à la théorie de la résorption osseuse que nous verrons ultérieurement et à l'existence possible des rémissions.

1 - Syndrome osseux

Les travaux très complets d'Engfeldt permettent de bien comprendre ce chapitre. La séméiologie radiologique comporte l'existence au niveau des os longs d'un "endo-os" qui est séparé de l'os périphérique par un os apparemment normal et par une cavité médullaire rudimentaire ; une réaction périostée lamellaire, des signes de rachitisme. L'étude anatomique montre que "l'os clair" est sensiblement normal avec cavité de résorption et moelle, et que "l'os foncé" est ostéopétrosique. L'interprétation de ces faits est pour Engfeldt la suivante :

1. - Endo-os

L'endo-os est bâti sur le reste de l'os médullaire et comprend du cartilage calcifié avec de petites quantités d'os spongieux. Une zone moins opaque le sépare de la métaphyse et réalise une bande transversale. L'âge d'apparition en est variable : Creveld ne le retrouve pas au 9ème jour, chez un de ses malades. Engfelt ne le voit pas à la 7ème semaine, mais le trouve au 5ème mois. Il y aurait, semble-t-il, un rapport entre son apparition et la vitesse de croissance de l'enfant (1 à 5 mois).

Cet endo-os aurait tendance à disparaître avec l'âge, ceci serait le témoin de la persistance d'une résorption régulière, mais très lente de l'os.

2. - Les déformations en massue

Les processus ostéoclastiques interviennent dans le modelage des os longs. Au cours de leur allongement, ils conservent des métaphyses évasées car au fur et à mesure que l'os s'allonge par prolifération du cartilage, ses couches les plus externes sont, sous la zone provisoire de calcification, résorbées (tubulation en constriction de l'os).

Dans la maladie d'Albers-Schönberg, la diaphyse foetale et la métaphyse sont devenues indépendantes. Cette dernière croît pour son propre compte, d'où le clubbing des extrémités.

3. - La strie transversale (aspect en "pile d'assiette")

De faible densité, elle peut être expliquée par un processus identique à celui du rachitisme que l'on rencontre d'ailleurs fréquemment dans l'ostéopétrose.

Mais, peut-être, est-elle due à une inhibition temporaire de la croissance du cartilage (troubles vasculaires ?) ou bien traduit-elle une "rémission" de la maladie avec production d'os normal.

4. - Les stries longitudinales sont dues à des vaisseaux perforants entourés de tissu conjonctif. Du point de vue histologique, il persiste à leur niveau l'arrangement en "colonne" des cellules de la zone de croissance du cartilage.

5. - La fragilité osseuse (Paupe 49)

Elle est due à la perte de l'élasticité et de l'organisation lamellaire. Cette absence d'organisation entraîne une mauvaise soudure métaphyso-diaphysaire ; et c'est à ce niveau que se produisent électivement les fractures.

Le défaut de résorption osseuse et cartilagineuse laisse subsister une matrice cartilagineuse et osseuse primitive non structurée. Celle-ci est très avide de sels minéraux et subit une pétrification rapide qui souligne sa fragilité.

Ainsi donc, conclut Engfeldt, l'ostéopétrose n'est pas due à l'absence d'ostéoclastes et d'ostéoblastes, pas plus qu'à un empiètement de l'os scléreux sur le canal mé-

dullaire. Il s'agit d'un défaut de résorption de l'os calcifié qui, normalement, augmente le diamètre de l'os médullaire. La résorption du tissu calcifié n'est cependant pas nulle et son degré explique les différentes formes cliniques :

- la forme maligne où le défaut de résorption est plus complet ; il n'y a donc pas de rémission, et l'absence de moelle est compensée par l'augmentation de l'activité extra-hématopoiètique.

- la forme bénigne où la capacité de résorption est meilleure ; on note ici des rémissions spontanées qui se traduisent par une formation de cavité médullaire et de moelle.

2 - Les troubles sanguins

Plusieurs théories ont été émises pour expliquer ces troubles.

1. - Théorie mécanique

La maladie d'Albers-Schönberg serait une maladie de l'os aboutissant à une marmoréose qui étouffe peu à peu les îlots hématopoiètiques de la moelle, le relai étant pris par l'hématopoièse extra-médullaire.

Cette théorie suppose un étroit parallélisme entre l'intensité des altérations osseuses et la sévérité des syndromes hématologiques, or ce parallèlisme n'existe pas.

En effet, on connaît des formes précoces avec d'importantes modifications squelettiques, mais dans lesquelles l'anémie est très modérée, sans splénomégalie, ni érythromyélémie.

Cady (8) rapporte le cas d'une fillette de 8 ans qui présente une ostéopétrose typique du point de vue radiologique, mais qui ne présente pas de troubles hématologiques.

Certaines ostéopétroses localisées peuvent s'accompagner d'anémie (Denys et Thibault (16), ce qui, en fait, est exceptionnel et répond à des formes discutables.

De plus, dans les formes de l'adulte, l'anémie reste au deuxième plan, malgré d'importants remaniements osseux. Ces faits suggèrent un mécanisme plus complexe que l'étouffement mécanique de la moelle osseuse.

Une explication valable peut en être donnée, si on accorde à la vascularisation le rôle capital que lui donne Truéta, le Vantri (47): dans la moelle osseuse, les cellules sanguines sont normalement situées en dehors du lit vasculaire, séparées de lui par un revêtement endothélial.

Les cellules de la lignée granuleuse une fois arrivées à maturité, acquièrent une mobilité propre et peuvent de ce fait, traverser la paroi d'ailleurs du contenu des capillaires sinusoïdes et pénétrer dans le sang circulant.

Les examens microscopiques en contraste de phase ont permis d'étendre cette notion aux cellules de la lignée rouge. Les érythroblastes orthochromatiques et les réticulocytes présentent des mouvements cytoplasmiques. Cette mobilité est un facteur primordial de passage actif à travers les parois des capillaires sinusoïdes. L'hématopoièse médullaire présente donc des rapports des plus étroits avec la vascularisation.

La résorption osseuse étant intimement liée à la vascularisation qui participe de façon étroite à l'hématopoièse, ces trois processus sont liés. L'élément constant dans l'ostéopétrose essentielle est le trouble de la résorption osseuse qui affecte des degrès variables. On peut donc admettre que, si les troubles hématologiques sont le plus souvent parallèles à l'intensité de l'ostéocondensation, ils le sont toujours au degrè de résorption osseuse. Cette dernière étant précoce et intense dans les formes bénignes qui s'observent surtout chez les adultes. Ces derniers ne présentent pas le plus souvent de troubles sanguins, tout au moins majeurs. Les espaces médullaires entourés d'os lamellaire sont riches en cellules hématopoïétiques normales.

Inversement, s'il s'agit de tissu osseux chondro-ostéoïde, ils en renferment peu, ce qui est le cas le plus fréquemment chez l'enfant.

On peut ainsi établir un étroit parallèlisme entre l'importance des troubles de la résorption et ceux de l'hypoplasie médullaire.

2. - Théorie hémolytique

L'hémolyse, si elle existe, peut-elle expliquer les troubles hématologiques de la maladie d'Albers-Schönberg ? Il existe indiscutablement un processus hémolytique qui semble important. La bilirubine non conjuguée est souvent légèrement augmentée. La réticulocytose est toujours assez marquée, autour de 10 %.

Mais surtout, l'étude de la durée de vie des hématies marquées au chrome radio-actif (Sjolin) (53) apporte des arguments intéressants. En effet, la demi-vie des hématies marquées du malade et réinjectées en auto-transfusion est diminuée de 50 % par rapport à la normale, soit une hémolyse de 3 à 4 % par jour.

De même, les hématies d'un sujet sain, marquées au CR* et injectées au malade ont une durée de vie semblablement raccourcie.

Les hématies du malade transfusées après marquage au sujet sain, ont une durée de vie normale.

Ces faits établissent l'origine extra-érythrocytaire de l'hémolyse. La râte semble jouer un rôle important dans cette destruction exagérée des globules rouges, puisque Sjolin (52) trouve, après splénectomie, une durée de vie des hématies marquées pratiquement normalisée. Cependant, si la réticulocytose baisse de moitié environ après l'intervention, il faut remarquer qu'elle ne disparaît dans aucun des quatre cas, ce qui incite cet auteur à attribuer l'hémolyse à l'hyperactivité de tout le système réticulo-endothélial.

Quoiqu'il en soit, après splénectomie, malgré le retour à la normale de la durée de vie des hématies marquées, l'anémie ne fut améliorée que très discrètement dans trois cas sur quatre.

De même, dans un cas rapporté par Géraud, Lefèvre (30), l'anémie ne fut que très peu améliorée par la splénectomie, le chiffre de globules rouges passant de 2.600.000 à 3.060 000. Seul, le chiffre des plaquettes remonte après la splénectomie. Enell sur quatre splénectomies a deux bons résultats, un nul, un temporaire.

Enell conclut que l'effet de la splénectomie est inconstant ; il doit donc intervenir d'autres facteurs : l'hyperactivité du système réticulo-endothélial, action hématopoiètique compensative de la râte. Ainsi donc, il apparait que l'hématopoièse de suppléance de la râte et l'hémolyse qu'elle induit s'annulent à peu près.

Quoiqu'il en soit, la splénomégalie apparaît bien comme un processus réactionnel secondaire à l'insuffisance médullaire, l'hémolyse n'étant qu'une conséquence regrettable de cette hypertrophie splénique.

Dans la pratique, la splénectomie semble donc n'offrir aucun intérêt, sauf dans les rares cas où le gros vol

de la râte risque d'entraîner des accidents mécaniques à type de torsion du pédicule, et dans les cas où le rôle d'érythrolyse est supérieur à l'érythropoèse.

L'exploration au Cr* que nous avons réalisé chez notre malade vérifie l'existence d'une hémolyse qu'une bilirubinémie élevée faisait envisager.

La durée de vie des hématies est de 9,5 jours. Cette hémolyse est également vérifiée par le fer radioactif.

En effet, utilisant le fer radioactif, Sjolin constate :

- que la vitesse de disparition du radio-fer introduit dans le plasma est augmentée.

- que le taux d'utilisation du fer pour la production globulaire est abaissée de 30 à 50 % (normalement 75 à 90 %).

Ces faits suggèrent un stockage important et une mobilisation plus lente du fer. L'étude de la fixation du Fe 59 au niveau des os érythropoiètiques et des organes de réserve allait confirmer le siège hépato-splénique de ce stockage déjà connu, grâce à l'histologie.

La fixation la plus importante qui normalement est maximum au niveau de la moelle osseuse est maximum dans la maladie d'Albers-Schönberg au niveau de la rate, à un moindre degrè au niveau du foie et à un taux très bas dans la moelle osseuse. De plus, la radio-activité persiste de façon prolongée au niveau de ces organes. Le taux de fixation du fer étant proportionnel à l'intensité de l'érythropoièse, on peut admettre même en tenant compte que le débit sanguin splénique est certainement augmenté, que cet organe est le siège d'une hémolyse intense, que la rate présente une fonction d'érythropoièse compensatrice notable. Chez notre malade, on constate :

- une disparition du fer vers l'érythropoèse,
- que le taux de radio-activité qui persiste à la fin de la courbe est en faveur d'une hémolyse dont on ignore le siège. Cette hémolyse est de 6,8 % par jour au lieu de 1,2 %.

Les comptages externes montrent une radio-activité basse au niveau du sacrum en faveur d'une aplasie médullaire.

- une érythropoièse foie,
- pas d'érythropoèse splénique,
- durée de vie des hématies : 14,6 jours.

On peut donc conclure que l'anémie est secondaire à la fois à un étouffement mécanique et à un hypersplénisme.

Dans notre observation, l'action hémolysante de la rate semble déborder l'action érythropoiètique de cet organe d'où l'importance de l'exploration isotopique dans l'indication de la splénectomie et intérêt de la splénectomie si l'hypersplénisme s'aggravait.

3. - Altération primitive de l'hématopoièse

Une troisième explication consiste à imaginer que la maladie touche à la fois os et moelle osseuse, ostéopétrose et hématopoièse insuffisante, étant alors l'expression d'un même trouble : une dystrophie du conjonctif ostéo-médullaire.

Nous avons vu que cette théorie avait pour avantage de rattacher à une même cause les manifestations essentielles de l'affection mais qu'elle ne reposait sur aucune base solide.

3 - Les troubles neuro-sensoriels

L'atrophie optique relève d'une atteinte mécanique. Le nerf optique augmente de calibre par myélinisation, s'étrangle au niveau du trou optique rétréci. Normalement, le diamètre est de 4,1 mm, l'étranglement du nerf a lieu quand il est inférieur à 2,8 mm. On peut également envisager une compression veineuse à ce niveau responsable d'oedème et secondairement d'atrophie optique. Sa présence traduit une forme précoce. Elle est rare dans la forme latente. Marie Thérèse Bonnefoy dans sa thèse relate l'observation d'un homme de 54 ans présentant une atrophie optique qui n'a pas évolué. Ceci confirme bien l'opinion émise par Riser que dans cette forme latente de la maladie (rare à un âge aussi avancé) les lésions sont constituées dès l'enfance.

Les autres atteintes des nerfs crâniens sont liées au processus ostéo-pétreux. La surdité est conditionnée à l'ostéosclérose de l'oreille interne et la compression du nerf auditif dans le massif pétreux.

Origine de l'hydrocéphalie vraie non encore élucidée. On évoque un trouble de la résorption du liquide céphalo-rachidien lié à une circulation veineuse défectueuse à travers les orifices rétrécis de la base, le rôle des malformations de la fosse postérieure en cas de platibasie.

Les manifestations hémorragiques, cérébro-méningées et les hématomes duraux ne sont pas toujours expliqués par une thrombocytopénie.

4 - Les infections

Elles sont liées au fléchissement de l'état général, aux troubles sanguins. La fréquence des ostéites du maxillaire est conditionnée par l'étroitesse du canal osseux contenant le paquet vasculo-nerveux. Pour expliquer cette localisation élective du processus infectieux, on invoque le rôle combiné des troubles de la dentition et du fléchissement de la résistance de l'os à l'infection, secondaire à la diminution de la vascularisation de ce tissu.

D'autre part, la fièvre n'est pas toujours expliquée par l'infection, l'hémolyse peut en être responsable.

C - THEORIE DE LA RESORPTION OSSEUSE

Disjkska souleva le premier l'hypothèse d'un trouble de la résorption osseuse. Pour lui, les modifications osseuses de l'ostéopétrose sont liées à un ralentissement de la résorption de la substance fondamentale et du tissu osseux.

Ensuite, l'opinion classique qui a prévalu a été celle de la déficience du processus ostéoclastique.

Plus récemment, des études histologiques ont montré qu'il y avait au niveau de l'os ostéopétreux une activité ostéoblastique et ostéoclastique, que le modelage osseux était satisfaisant. Ceci suggère que l'anomalie ne réside pas dans la déficience de l'activité ostéoclastique mais plutôt dans le type de structure d'os qui est formé.

Des études sur les os ostéopétreux ont montré que la formation du tissu osseux est retardé et il résulte de ce retard de la résorption et de la construction de l'os, la formation d'une corticale épaisse avec une cavité médullaire ayant la taille et la forme de celle d'un foetus.

La cavité médullaire comprend (au lieu de l'os spongieux) un type d'os indifférencié incompatible avec l'âge du sujet. L'os chondroide persiste.

Les lignes de jonction sont habituellement épaisses et profondes les ostéoblastes sont moindres que la normale. La lumière polarisée met en évidence la rareté des fibrilles. Les ostéoclastes sont présents à tous les stades de développement. Il a été suggéré que le défaut fondamental est un manque de différenciation de la substance primitive de l'os.

L'os enchondral, de même que l'os membraneux, sont atteints. Les fractures sont fréquentes mais la consolidation se fait rapidement. La reconstruction osseuse considérable est démontrée par des études histologiques et historadiographiques. Mais elle apparaît basse au niveau espacés médullaires. Le défaut ne semble pas résulter d'un défaut de remodelage mais plutôt d'une hyperproduction continuelle d'une structure osseuse pauvrement formée.

Les travaux récents de Llittle (36) montrent que la lésion réside dans la matrice organique intercellulaire de la zone de croissance du cartilage. Celui-ci devient plus lourdement calcifié que la diminution et ce cartilage résiste à toutes les tentatives de résorption osseuse et demeure en permanence dans l'os d'où sa fragilité.

La maladie d'Albers-Schönberg est une ostéopathie génotypique qui paraît relever d'un trouble de la résorption de la substance primitive de l'os. A ce titre, on pourrait la faire entrer dans le cadre des erreurs innées du métabolisme.

-=-=-=-=-=

- CHAPITRE X -

TRAITEMENT

Le problème se pose avec une acuité particulière dans ces formes graves du nourrisson.

Spontanément, en effet, elles évoluent rapidement vers un état d'anémie grave, des troubles neurologiques avec cécité rapide et parfois même hydrocéphalie et surtout des infections graves souvent mortelles. Quels gestes thérapeutiques peut on proposer à l'heure actuelle ?

- Les essais parathyroïdiens ont abouti à l'échec ;
- la corticothérapie peut dans une certaine mesure améliorer l'anémie mais à des doses considérables.

- Les transfusions répétées sont déconseillées par de nombreux auteurs car elles mettent au repos les quelques îlots hémato-poiètiques efficaces, créant ainsi un cercle vicieux.

- les antibiotiques diminuent les complications infectieuses.
- La splénectomie peut être efficace lorsque l'hémolyse est sévère et qu'un bilan isotopique préalable a montré la prééminence du rôle hémolytique de la rate, sur sa fonction érythropoiètique (observation personnelle).

- le régime sans calcium, associé d'ailleurs à une splénectomie, a été utilisé par Dent et collaborateurs chez un enfant porteur d'une forme maligne de la maladie d'Albers-Schönberg et qu'ils ont pu ainsi suivre de 3 mois à 5 ans. Après un épisode tétanique consécutif à la suppression complète de tout apport calcique, la maladie s'est améliorée, le remodelage osseux s'est amorcé et toute corticothérapie a pu être arrêtée.

Dans ce domaine où la thérapeutique est encore décevante, on peut se demander si, au progrès que constitue le régime restrictif en calcium, on ne pourrait adjoindre pour corriger les désordres hématologiques, des greffes osseuses qui laisseraient au remodelage osseux le temps de s'effectuer. Mais ceci impliquerait que la greffe soit effectuée avec une extrême rapidité pendant la période de tolérance immunologique néo-natale.

Aussi faut-il dans ce cas souligner l'intérêt majeur de l'enquête familiale systématique, qui permettrait dans les familles où un cas d'ostéopétrose a été reconnu de dépister dès la naissance les formes graves et d'opérer la greffe immédiatement.

-=-=-=-=-=

- C H A P I T R E XI -

CONCLUSIONS GENERALES

A propos d'un cas d'ostéopétrose diagnostiqué chez un nourrisson de huit mois, nous avons fait une revue générale de cette maladie. Il s'agit donc d'une ostéopathie condensante, constitutionnelle ; 300 cas ont été publiés dont 84 chez le nouveau-né.

1°/ DU POINT DE VUE CLINIQUE

L'ostéopétrose du nourrisson fait sa preuve dans les premiers mois de la vie. Elle se révèle par un syndrome hématologique évoquant une hémopathie maligne alors que dans la forme tardive, la symptomatologie est osseuse.

Insistons sur la précocité de l'atrophie optique non constatée chez notre malade.

Les complications infectieuses sont fréquentes d'autant plus qu'il existe une granulopénie.

2°/ IL EXISTE DEUX MODALITES EVOLUTIVES de la maladie :

- l'une grave, de découverte précoce chez le nouveau-né exclusivement transmise sur le mode récessif autosomique.

- l'autre compatible avec une survie prolongée, transmise sur mode dominante autosomique de découverte tardive.

3°/ LE DIAGNOSTIC

Il est avant tout radiologique.

L'association d'une anémie avec myélémie et d'une atrophie optique est évocatrice et commande un examen radio-

graphique du squelette.

Dans ces formes majeures, la condensation anormale est globale et précoce.

Le diagnostic différentiel à priori parait étendu. On pourrait discuter théoriquement toute les ostéopétroses constitutionnelles ou acquises susceptibles d'être obserbées chez le nourrisson.

En réalité, seule la maladie d'Albers-Schönberg réalise une ostéopétrose aussi importante et homogène et c'est la seule ostéopétrose qui s'accompagne de signes hématologiques semblables.

4°/ SUR LE PLAN PHYSIOPATHOGENIQUE

On souligne :

- l'atrophie optique répondant à une étiologie mécanique par compression progressive du nerf optique.

- le syndrome hématologique est mis sur le compte d'une insuffisance médullaire par étouffement progressif de la moelle osseuse, l'hépatosplénomégalie reflètant la mise en route de foyers d'érythropoièse extra-médullaire, Les travaux de Sjolin ont démontré l'existence d'un processus hémolytique extraglobulaire lié à l'hypersplénisme.

- Quant aux troubles primitifs, ils consistent en un défaut de résorption au niveau du tissu osseux. (qu'il soit d'origine membraneuse ou enchondrale).

5°/ LE TRAITEMENT

Ne peut être dans l'état actuel de nos connaissances que palliatif. Il fait appel essentiellement aux transfusions et aux antibiotiques.

Les essais de splénectomie ne sont pas toujours concluants. La greffe osseuse pourrait corriger les désordres hématologiques à condition qu'elle soit faite en période de tolérance immunologique néo-natale.

-=-=-=-=-=-=-=-

- C H A P I T R E XII -

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANAND J.S.

Ostéopétrosis (Albers Schönberg's disease). Report of three cases in one Sibship.
In : Indian Journal of Pédiatrics, Calcutta 1966, 33, n° 221, June pp 177-181.

2 - BESSELMAN DM.

Splénectomy in the management of the anémia and thrombocytopenia of Osteopetrosis (marble bone disease).
In Journal of Pédiatrics, Saint-Louis 1966, 69, n° 3, september pp 455-457.

3 - BIASINI G. & COLL.

Ostéopétrosis précoce maligne.
Descrizione di un caso e studio della Sindrome émolitica.
Rev. ped. féb. 67, 79, n° 2, p. 83-89.

4 - BILTZ R.M. & PELLEGRINO E.D.

Avian osteopetrotic bone. A correlation of its chemical composition with its roenrgenographic and histologic appearance.
In Journal of Bone and Joint Surgery-Boston 1965, 47, A n° 7, October p. 1365-1377.

5 - BOCQUET L. PUISSANT C. & TOUMIEUX C.

Survie prolongée d'une forme maligne précoce de la maladie d'Albers-Schönberg (documents iconographiques et histologiques).
In Bulletins et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.
Paris 1966, 117, n° 12, p. 1227-1233.

6 - BURLUI A. (ET AL)

Faut-il reconsidérer le pronostic de l'ostéopétrose congénitale maligne ?
Information médicale Roumaine, Bucarest 1961, 4, n° 3, p. 44-51.

7 - BONNEFOY Marie-Thérèse.

Les manifestations oculaires de l'ostéopétrose génotypique d'Albers Schönberg.
Thèse Lyon 1969.

8 - CADY ET CRANGE.

Un cas d'ostéopétrose d'Albers Schönberg chez un enfant de 8 ans.
In : Archives Françaises de Pédiatrie. Tome VIII, n° 6, 1951, p. 636-638.

9 - CHAWLA S.

Intra-utérine ostéopétrosis with Hydrocéphalus (prénatal diagnosis).
In : British Journal of Radiology, London 1963, 36, n° 4, 30 October p. 765-767.

10 - CLEMENT, ROBERT (ET AL).

Ostéopétrose généralisée du nourrisson (maladie d'Albers Schönberg) avec adénomégalies de type hodgkinien.
In : la Presse Médicale, Paris 1957, 65, n° 23, 20 mars, p. 513-516.

11 - CONRAD C., JOHNSON (JR ET AL).

Ostéopétrosis. A clinical, génétic, métabolic and morphologic study of the dominantly inhérited bénign form.
Médecine Balt 1968, vol. 47, N° 2, 149-167.

12 - COLOMBO ML ET AL.

Albers Schönberg disease. Illustration of a case with unusual charactéristics.
Minerva Pédiat., 19 : 2150-60, décemb. 67.

13 - CRAWFORD T. (ET AL).

Ostéosclérosis associated with chronic renal failure.
In the lancet, London. 1954, n° 6846, 13 november p. 981-988.

14 - DAVID PA ET AL.

Congénital osteopetrosis, and unusual cause of hydrocéphalus.
Canad Med., ass J. 98 : 362-5, 17 Fév. 68.

15 - DECHAUME M. (ET AL).

Formes à évolution lente de la maladie d'Albers Schönberg.
In Revue de Stomatologie, Paris 1965, 66, n° 6, juin p. 279-287.

16 - DENYS P. ET M. DE THIBAULT.

Ostéopétrose atypique.
Archives Française de Pédiatrie. Tome XII, n° 6, 1955, p. 561-571.

17 - DENT CE, SMELLIE JM ET WATSON L.

Studies in Osteopetrosis.
In Archives of disease in childhood, London 1965, 40, n° 209, Février p. 7-15.

18 - DESBONNETS P.

Les ostéopétroses de l'enfant.
In Revue des Pédiatric Paris 1965, 1, n° 1 avril p.41-50.

19 - ENGFELDT B., ENGSTROM A. ET ZERTERSTROM R.

Biophysical studies on bone tissues III. Osteopetrosis (marble bone disease.
In acta Pédiatrica, Uppsala 1954, 43, n° 2, March p. 152-162.

20 - ENGFELDT B. (ET AL).

Studies on osteopetrosis 3. Roentgenological and pathologic anatomical investigations on some of the bone changes.
In acta Pédiatrica, Uppsala. 1960, 49, n° 4, Part 1, July, p. 391-408.

21 - ENELL H. ET PEHRSON M.

Studies on osteopetrosis 1. Clinical report of three cases with genetic considerations.
In acta pediatrica, Uppsala 1958, 47, n° 3, May p. 279-287.

22 - FARRIAUX J.P. (ET AL.).

Une observation familiale d'ostéopétrose.
In Pédiatric Lyon 1967, 22, n° 4, Juin, p. 460-462.

23 - FARRIAUX J.P. (ET AL).

La maladie d'Albers Schönberg. 2 Observations dans une même fratrie. Considérations physiopathologique
In Presse Médicale Paris 1967. 75, n° 14, 22 mars, p. 705-710.

24 - FARBER Sidney.

The Children's hospital medical center, Boston, Mass.
J. Pediat. 1965, 67 (1) 133-143.

25 - FAURE C.

Vraies et fausses ostéopétroses de l'enfant.
In Vie Médicale Paris 1963, 44, n° spécial septembre p. 65-70.

26 - FAURE C.

Les maladies osseuses constitutionnelles XII. Les affections condensantes généralisées du squelette.
Rev. Rhumatologie 1965, 32, p. 683-692.

27 - FAURE C., DESCAMPS J. ET NOUTONNET J.

Diagnostic radiologique des condensations osseuses chez l'enfant.
J. Radiol. Elect. 1964, 45, p. 402-405.

28 - FOURNIER A. (ET AL).

La maladie d'Albers Schönberg forme étiologique rare du syndrome de Von Jaksch-Luzet.
In Journal des Sciences Médicales Lille 1967, 85, n° 5, Mai, p. 303-310.

29 - FRASER D (ET AL).

Congénital ostéopétrosis. A failure of normal résorptive méchanisms of bone.
Calcif tissues Res suppl. 52, 1968.

30 - GERARD LEFEVRE, VANDENDORF F. ET BENOIT.

Essai de greffe osseuse suivie de splénectomie chez un nourrisson atteint de la maladie d'Albers Schönberg à forme précoce.
In Archives Françaises de Pédiatrie. Tome 9, n° 5, 1592, p. 538-545.

31 - GIRAUD P. (ET AL).

A propos de deux observations de la maladie d'Albers Schönberg chez deux sujets d'une même fratrie - in. Archives Françaises de Pédiatrie - Paris 1964, 21, n° 5, mai, p. 619-626.

32 - GIRAUD P.A., ORSINI (ET AL) de Marseille.

Intérêt de l'épreuve de captation splénique du radiochrome dans les anémies hémolytiques de l'enfant. Pédiatrie, Tome XX, n° 3, 1965.

33 - HIRSCH M.S.

Studies on the response of osteopetrotric bone explants in vitro.
In Bulletin of the Johns Hopkins hospital.
Baltimore 1962, 110, n° 5, May, p. 257-264.

34 - KEITH CG.

Retinal atrophy in osteopetrosis.
In Archives of ophtalmology, Chicago. 1968, 79, n° 3, March, p. 234-241.

35 - KLINTWORTH G.K.

The neurologic manifestations of osteopetrosis (Albers Schönberg's disease).
In Neurology, Minneapolis 1963, 13, n° 6, June, p. 512-519.

36 - LITTLE.

Nature of osteopetrosis.
In : British Médical Journal 1969, vol. 2, n° 5648, p. 49-50.

37 - MALADIES (les) OSSEUSES CONDENSANTES.

In : Médecine Infantile Paris.
1964, 71, n° 3, mars, n° spécial, p. 185-196.

38 - MARIANI.

Contribution à l'étude de l'ostéopétrose essentielle ou maladie d'Albers Schönberg.
Thèse 1964. Marseille.

39 - MAROTEAUX P., LAMY M.

La pycnodystose.
Presse Médicale 1962, 70, p. 999-1002.

40 - MEZARD P.

Contribution à l'étude de l'ostéopétrose essentielle ou maladie d'Albers Schönberg.
Thèse Paris 1960.

41 - MIKULOWSKI V. ET G. WYSZKOWSKI.

Ostéomyélite du max. inf. et maladie d'Albers Schönberg.
Annales Pédiatric, vol. 16, 2 oct. 1969, p. 24-25/p 626 24-27/p 627.

42 - MILHAUD G. ET BOURICHON J.

Etude du métabolisme du Ca chez l'homme à l'aide du Ca^{45} : l'ostéopétrose et l'ostéopsathyrose.
Arg. Bras - Endocr. 14 (3) : 285-294, 1965.

43 - MORROW G. III (ET AL).

Ca mobilization in ostéopétrosis.
In American Journal of diseases of children, Chicago 1967, 114, n° 2, August, p. 161-168.

44 - NEIMANN N. (ET AL).

Evolution et pronostic de la forme précoce et grave et la maladie d'Albers Schönberg.
In Pédiatric Lyon, 1964, 19, n° 3, avril-mai, p. 293-307.

45 - OELNITZ M.D., LESTRADE P. ET TARAMASCO H.

Maladie d'Albers Schönberg à forme précoce.
In Pédiatric Lyon, 1964, 19, n° 4, Juin, p. 471-475.

46 - ORSINI A. (ET AL).

La maladie d'Albers Schönberg du très jeune nourrisson (à propos de deux obs. récentes personnelles).
In Marseille Médical 1966, 103, n° 7-8, p. 449-553.

47 - LE VANTRI.

Maladie d'Albers Schönberg.
Thèse Paris 1961.

48 - LIEVRE J.A., MILHAUD G., CAMUS J.P.

Ostéopétrose. Etude d'une famille comportant douze sujets touchés en quatre générations ; étude métabolisme à l'aide Ca^{47}.
In Revue du Rhumatisme et des maladies ostéoarticul.
Paris 1962, 29, n° 5, mai, p. 258-264.

49 - PAUPE J. (ET AL).

L'ostéopétrose avec rachitisme. A propos d'un cas avec étude anatomo-pathologique.
In Semaine des Hôpitaux Paris.
Annales de Pédiatrie.
1967, 43, n° 40/10, 2 octobre, p. 2451/p 687, 2461/p 697.

50 - PORTIER A. (ET AL).

Forme latente d'ostéopétrose (maladie d'Albers Schonberg).
In Algérie Médicale Alger.
1955, 59, n° 2, février, p. 123-125.

51 - ROSENBERG D. (ET AL).

Ostéopétrose d'Albers Schönberg. Deux observations avec étude de l'absorption Ca^{47}.
In Archives Françaises de Pédiatrie, Paris 1968, 25, n° 8, octobre, p. 956.

52 - SJOLIN S.

Shidies on osteopetrosis. Deux investigations concerning the nature of the anaemia.
In Acta Pediatrica - Uppsala 1959, 48, n° 6, November, p. 529-544.

53 - SJOLIN S.

Studies on the anaemia of osteopetrosis.
In acta Pediatrica, Uppsala 1959, 48, n° 1, January, p. 102.

54 - VIALATTE J. (ET AL).

L'anémie de la maladie d'Albers Schönberg (à propos d'une observation).
In Médecine Infantile Paris. 1965, 72, n° 7, août-septembre, p. 507-511.

55 - TRUSWELL A.S.

Osteopetrosis with syndactily. A morphological variant of Albers Schönberg disease.
In the Journal of Bone and Joint Surgery London.
1955, n° 2, may, p. 208-218.

56 - THOMPSON R.D. (ET AL).

Manifestations of osteopetrosis.
J. Oral Surgery.
27, 63-71, Janvier 1969.

TABLE DES MATIERES

Pages

CHAPITRE I :

INTRODUCTION :
HISTORIQUE : 7

CHAPITRE II :

OBSERVATION PERSONNELLE : 11

- Résumé : 28
- Commentaire 29

CHAPITRE III :

ETIOLOGIE : 31

CHAPITRE IV :

CLINIQUE : 35

- Signes cliniques : ... 35
- Signes radiologiques 40
- Signes biologiques ... 44

CHAPITRE V :

FORMES ASSOCIEES

- avec rachitisme 57
- avec hydrocéphalie ... 62
- avec maladie de Hodgkin 63
- à des malformations 64

CHAPITRE VI :

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- données embryo-histologiques : 65
- données anatomo-pathologiques 67
- étude physico-chimique 72

CHAPITRE VII :

EVOLUTION ET PRONOSTIC : 73

CHAPITRE VIII :

DIAGNOSTIC :

- Rappel diagnostic positif : 78
  . chez un nouveau né 79

. chez l'adulte 89

CHAPITRE IX :
PHYSIOPATHOGENIE

- théories pathogéniques 92
= physiopathologie 94
- théorie de la résorption osseuse : 101

CHAPITRE X :
TRAITEMENT : 103

CHAPITRE XI :
CONCLUSIONS GENERALES 105

CHAPITRE XII :
BIBLIOGRAPHIE 107

-=-=-=-=-=-

Le Président :

Monsieur le Professeur A. BARDIER

Vu et Permis d'Imprimer :

Toulouse, le 13 Novembre 1970

Le Président de l'Université Paul Sabatier Toulouse III

Monsieur L. LARENG